

UNIVERSITA PALACKÉHO OLOMOUČ
DISERTAČNÍ PRÁCE
FARMAKOKINETIKA CYKLOSPORINU A U REVMATOLOGICKÝCH
NEMOCNÝCH

MUDr.David Suchý
Pižeň 2009

OBSAH

Předmluva 3	
Zkratky	4
Úvod	5
I.Teoretická část 6	
Cyklosporin A: farmakokinetika, monitorování a jeho použití v revmatologii	6
Cíle práce	31
1.1.Souhrnná metodika	32
1.1.1 Základní charakteristika souboru	33
1.1.2 Analýzy	34
1.1.3 Farmakokinetika	35
1.1.4 Statistické výpočty	35
I.2. Farmakokinetika cyklosporinu A jeho metabolitů po prvním podání, interval 0-24 hod.	36
I.2.1.Parametry pohybu celkového CSA v krvi při prvním podání léku	36
I.2.2. Parametry biologické dostupnosti (velikost ploch AUC ₀₋₂₄) pro metabolity AM1 a AM4N	37
I.3. Farmakokinetika cyklosporinu A jeho metabolitů při prvním podání, interval 0-12 hod.	39
I.3.1 Celkový cyklosporin A	39
I.3.2.Metabolity AM1, AM4N.	
I.3.3 Korelace jednotlivých koncentrací cyklosporinu v rozmezí 0,5 až 12 hod. s plochou AUC ₀₋₁₂ po jednorázovém podání	41
II.Farmakokinetika CSA a metabolitů AM1a AM4N za ustáleného stavu (opakované podání)	42
II.1.1 Celkový cyklosporin A.	42
II.1.2.Vzájemné srovnání AUC ₀₋₁₂ po jednotlivé dávce a po opakovaném podávání	43
II.1.3. Stanovení AUC metabolitů AM1 a AM4N při opakovaném podání.	43
II.1.4 Korelace jednotlivých plazmatických koncentrací a CSA _{AUC0-12}	44
II.2.1 Stanovení absorpčního profilu cyklosporinu	45
II.3 Diskuse	46

III.Posouzení účinnosti CSA v klinických a laboratorních parametrech v podskupině pacientů s revmatoidní artritidou	57
III.1Metodika	57
III.2.Statistické metody	57
III.3Výsledky	58
III.4. Diskuze	59
IV. Vliv 3 měsíční terapie CSA na hodnoty renálních testů a kalia	
IV.1.Metodika	63
IV.2. Statistické metody	63
IV.3.Výsledky	64
IV.4. Diskuse	65
V. Zhodnocení krátkodobé léčby nízkou dávkou CSA na hodnoty TK u normotenzních pacientů nebo kompenzovaných hypertoniků. 66	
V.1.Metodika	66
V.2.Statistické metody	66
V.3.Výsledky	67
V.4.Diskuse	67
VI Závěry pro praxi	73
Příloha 1:	
Tabulky k části I.II	74
Příloha 2:	
Životopis autora	86
Publikační a přednášková činnost	87-91

PŘEDMLUVA

Předložená práce je z oblasti Klinické farmakologie. Vznikla na základě snahy přispět k informacím, které jsou v tomto oboru shromažďovány pro každý lék, tj. popsat jeho farmakologické vlastnosti ve vztahu k terapeutickému použití u člověka. Autor je kvalifikovaný revmatolog a pracuje na revmatologickém pracovišti při Oddělení klinické farmakologie FN v Plzni, které je jediné v zpč. aglomeraci též s revmatologickými lůžky. To mu

umožnilo studovat cyklosporin, vzácněji používaný velmi účinný lék u pacientů s revmatickým onemocněním a provést též farmakokinetickou studii..

Podmínky, za kterých vznikala práce byly ovlivněny též některými okolnostmi, které jsou problémem nejen plzeňského pracoviště. V průběhu řešení úlohy byla laboratoř oddělení v rámci centralizace komplementu převedena do jiného oboru a splnění cílů tak bylo nutné naplnit za spolupráce sesterského pracoviště. Zájem a laskavá spolupráce pracoviště Ústavu klinické farmakologie FN v Ostravě a jmenovitě školitele Doc. MUDr. Milana Grundmanna, CSc umožnily pokračovat ve snaze řešit uvedenou problematiku cyklosporinu a řešit též problém v kompetenci Lékařské fakulty UP v Olomouci. Byla zahájena časově a logisticky náročná spolupráce. Analýza provedená v péči RNDr H.Brozmanové, CSc a ostatních byla nezastupitelnou pomocí . Spolupráce byla možná také vstřícnosti nadřízeného Doc. MUDr. Otto Mayera, CSc, zdravotních sester a ostatního personálu mateřského pracoviště.

Nepřímý vliv na aktuálnost řešené problematiky má také nevídaný pokrok v oblasti terapie v revmatologii. Za období řešení problematiky cyklosporinu vznikla v revmatologii konkurenční terapie, zejména zavedením biologické léčby a ostatních novějších léků. I zde musel autor udržet pozornost, na což si dovoluje upozornit v přehledu svých publikací.

Autor sám hodnotí předloženou práci s určitým problémem nehomogenosti naplnění modelového vztahu dávka a účinek, které není jednoduché, jak se ukázalo i v této práci, za klinických podmínek docílit.

ZKRATKY:

AUC: Area Under the curve, plocha pod křivkou koncentrací

C₀, C₂: Koncentrace před podáním léku a 2 hod.po podání

C max: maximální koncentrace

C min: minimální koncentrace

ka: konstanta absorpce

ke: konstanta eliminace

t_{1/2}: poločas eliminace

τ: dávkovací interval

Vd: distribuční objem	MP: metylprednisolon
MRT: Mean Residence Time	DMARD: chorobu modifikující lék
Cl: clearance	DAS: Disease Activity Score
PTF: Peak –through-fluctuation	ACR: American College of
RA: revmatoidní artritida	Rheumatology
PM: polymyozitida	CSA: cyklosporin A
SLE: systémový lupus	SAS: sulfasalazopyrin (sulfasalazin)
AS: ankylozující spondylitida	MTX: methotrexát (dávka/týden)
SpA: spondylartróza	OH-chlorochin: hydroxychlorochin
nediferencovaná	LEF: leflunomid
	ASA: kyselina acetylsalicylová
	CCB: blokátory kalciového kanálu
	ACEI: inhibitory angiotenzin
	konvertujícího enzymu
PsA: psoriatická artritida	TDM: Therapeutic Drug Monitoring
DM: diabetes mellitus	HPLC: vysokoúčinná kapalinová
HLP: hyperlipoproteinémie	chromatografie
AH: hypertenze	

ÚVOD:

Předkládaná práce je zaměřena na problematiku farmakokinetiky a klinické účinnosti cyklosporinu A (CSA), podávaného v nízkých dávkách pacientům léčeným pro systémová revmatická onemocnění. V době koncipování projektu patřil cyklosporin k velmi nadějným lékům s možností použití v řadě revmatologických indikací. Chyběla však komplexněji pojatá data o jeho farmakokinetice u této skupiny nemocných, k dispozici bylo pouze několik prací s malým počtem pacientů s revmatoidní artritidou.

Naopak v transplantologii bylo chování cyklosporinu, jeho biologická dostupnost a metabolismus předmětem dlouhodobého zájmu, což vedlo záhy k

vypracování metodiky terapeutického monitorování CSA. Cyklosporin A je léčivo s nízkým terapeutickým indexem a vysokou inter-individuální farmakokinetickou variabilitou. Dávkovací schéma je poměrně uniformní a předpokládá podání dvou s odstupem 12 hodin, přičemž farmakokinetika novější mikroemulzní formy není oproti klasickým lékovým formám (suspenze) ovlivněna stravou. Podávaná dávka koresponduje s indikací, pro kterou je cyklosporin podáván, při léčbě revmatických onemocnění je použité dávkování cyklosporinu podstatně nižší než v transplantologii a pohybuje se zpravidla okolo 2 mg/kg a den. CSA má výrazně imunosupresivní účinek, který spočívá v blokádě proliferace T-lymfocytů, produkci interleukinu-2 a dalšího prozánětlivých cytokinů. CSA je účinný v monoterapii, ale má krátkodobý efekt. Proto se často aplikuje v kombinaci s MTX. Dlouhodobá klinická hodnocení ukázala, že CSA je schopen do určité míry zpomalovat rentgenovou progresi. Jeho užití je však částečně omezeno nežádoucími účinky - vznikem hypertenze a poklesem renálních funkcí. Určení minimální účinné dávky je u CyA ze všech DMARDs nejobtížnější. U většiny nemocných je 20% pokles renálních funkcí obvykle reverzibilní.

I. TEORETICKÁ ČÁST.

CYKLOSPORIN A: FARMAKOKINETIKA, MONITOROVÁNÍ A JEHO POUŽITÍ V REVMATOLOGII.

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, psoriazy). 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 vodném

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 monooxygenázového 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.

1. 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 kinazy a dalších genů, účastných na časně 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 blokádou 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 inducibilního 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 je 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 p.o léčivé přípravky obsahující CSA ve formě disperze v želatinových tobolkách, které spontánně emulgují v prostředí GIT 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 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 partikulí mikroemulze se pohybuje okolo 50nm(1, 4, 6, 8) . CSA ve formě mikroemulze je dostupný jako perorální roztok nebo želatinové kapsle, obě tyto formy jsou bioekvivalentní. Zavedení této modernější lékové formy přineslo změny ve farmakokinetice CSA- menší variabilitu v střevní absorpci, rychlejší vstřebávání, vyšší hodnoty 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 lékové formy CS (1, 8): přehled

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), 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 lékové 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 č. 1:

Porovnání farmakokinetických parametrů v klasických lékových formách s mikroemulzí ^(1, 27,28)							
Počet pacientů	AUC (ug/l/hod)		Cmax 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, Niese ^(2,7)

Podání klasické lékové 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 průjmových onemocněních a u nespecifických střevních zánětů (16, 20).

Koncentrace CSA dosahuje vrcholu během jedné až 6 hodin (viz také tab 1). Existuje malý počet pacientů, u kterých je výrazně zpomalena 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“ plasmatické koncentrace, někdy dokonce vyšší než první.

Byly popsány polymorfismy 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 efluxní 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 plasmatické bílkoviny. Distribuční objem, se pohybuje okolo 3-5 l/kg, což svědčí pro výraznou tkáňovou distribuci CSA.

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 plasmatických lipoproteinů.

Tabulka č. 2 :Vazba CSA na krevní elementy(podle 1):

PLAZMA	ERYTROCYTY	LYMFOCYTY	GRANULOCYTY
33-47 %	41-51 %	4-9%	4-12 %

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 event. i vlivem souběžně podávaných léků (18). Změny volné frakce CSA, jaterní vnitřní clearance a průtoku krve játry vede k změnám ve „first pass“ metabolismu CSA, přičemž dochází k extenzivní metabolizaci prostřednictvím cytochromu P450, enzymu 3A4 (13), 3A5 (11), a 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. Neaktivnější metabolity vykazují 10-20 % imunosupresivní aktivity s určitou korelací s parentní látkou v lipofilitě 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 desetkrát při stejné dávce imunosupresiva. Metabolizmus cestou P 450 je i zdrojem četných lékových interakcí cyklosporinu (13, 50)(viz tabulka č. 6).

Tabulka č.3: Metabolity CSA(podle 8)

AMINOKYSELINA	METABOLIZAČNÍ REAKCE	PŘÍKLADY METABOLITŮ
1.MeBmt	Hydroxylace Intramolekulární cyklizace Hydrogenace	AM1,AM19, AM1 cb, AM1c9.
4 MeLeu	Hydroxylace N-demetylace	AM49, AM4N; AM4N9
6.MeLeu	Hydroxylace	AM69,AM4N 69
9.Me Leu	Hydroxylace	AM9,AM1c9

Eliminace :

Clearance CSA se pohybuje okolo 0,38 - 3l/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 plasmatických 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 (53, 54).

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 A v údolních koncentracích, t.j. před podáním další dávky léku (jedná se o plazmatickou hladinu označovanou v anglosaské terminologii jako trough level). Po zavedení mikroemulzní formy CSA 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 C_0 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 AUC₀₋₄ (14,22). C_2 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 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 nejpřesnějším 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 AUC0-8, AUC 0-6 nebo AUC 0-4. Ukázalo se, že největší variabilita mikroemulsní formy se vyskytuje během absorpční fáze, tedy asi první 4 hodiny. V této době jsou tedy interindividuální rozdíly koncentraci 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 (C_0) lze využít ke kontrole compliance pacienta a k odhalení pacientů s nestandardně vysokou clearancí léčiva. Zavedení mikroemulsní 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 nejpřesnější jeví náběry v čase 1,5 a 4 hod.jaké méně přesné se jeví intervaly 1

hod, 4, 5 hod, 1, 5, 6 hod, 2 a 5 hod; 1, 5 a 8 hod, 1, a 4 5 hod a konečně 1, 3, 5 a 4,5 hod.(15).

Tab 4: Stanování expozice CSA, metody (15):

METODA	BENEFIT	NEVÝHODY
C0	Jednoduchost, praktičnost	Nekoreluje s AUC
C2	Praktické eliminace non 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

Tab :5 Sparse sampling algoritmy z vybraných publikací (podle 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	$AUC=5,189 \times C_0 + 1,267 \times C_1 + 415 \times C_2$	Gaspari et al.

	C3 +176.9	
Neoral-renal	AUC=1.96 x C2+11.5xC8+355.2	Johnston et al.
Neoral-renal	AUC=1,84 x C0+4,39xC2+312,66	Down et al
Neoral-renal	AUC=2,4x C2+7,7x C6+195.8	Altmante &Kahan

..

Po perorálním podání bylo u pacientů s revmatoidní artritidou dosaženo maximálních koncentrací (C max) mezi 1,58- 2 hodinami. Cmax ± SD byly 728±263 ng/ml. A údolní koncentrace 94± 37,7 ng/ml. Při podání dávky 2,37±0, 36mg/kg/den je průměrná AUC ± SD 2640±877 ng/h/ml (7, 12, 16).

4. Použití CSA v revmatologii

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

Revmatoidní artritida:

Ve srovnávacích studiích v léčbě revmatoidní artritidy byl CSA účinnější než placebo, srovnatelný s methotrexátem, 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 methotrexátem je pravděpodobně účinnější než monoterapie CSA v ovlivnění klinické symptomatologie a zejména RTG progresse.

Léčba CSA je indikována :

- U aktivní RA jako doplněk stávající léčby DMARDs první linie (methotrexát (34, 37,40), sulfasalazin, chlorochin(35,38), event. i leflunomid (39).
- U vysoce aktivní (časné i etablované) revmatoidní artritidy s negativními prognostickými faktory (25, 40).
- U pacientů s RA, u nichž nelze podávat cytostatická DMARDs nebo biologické léky (2).
- Teoreticky i u pacientů s RA a selháním biologických léků nebo jejich intolerancí.

Tab 4.

Léčba revmatoidní artritidy CSA, základní doporučení (32. 33)

Výběr vhodného pacienta (selhání předchozí léčba, nedostatečný efekt monoterapie MTX, SAS)
<i>Kontraindikace:</i>
-Současná malignita nebo nádorové onemocnění v anamnéze (neplatí pro basaliom)
-renální insuficience
-nekontrolovaná hypertenze
-těžší hepatopatie
<i>Zvýšená opatrnost.</i>
Staří nemocní, obesita, léčení hypertenze, prekancerózy, lékové interakce, těhotenství, laktace
Průměr ze dvou plasm .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

Systémový lupus erythematoses (SLE) je prototypem autoimunitního onemocnění se širokým spektrem imunologických a orgánových abnormalit postihujících prakticky celý organismus, preferenčně postihující mladé ženy. Patologickým činitelem je abnormální tvorba protilátek zaměřené 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 postižení 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 souhrnou mnoha imunologických mechanismů, vliv anti-dsDNA protilátek na vznik LN byl zkoumán jak na myších, tak i u lidí. Předpokládá se přímý vliv sérových koncentrací anti-dsDNA protilátek na depozici imunokomplexů a tíži renálního postižení (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, redukcii 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 tedy myozitidy jsou tedy heterogenní skupinou onemocnění, což se kromě 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 postižení přítomna i kožní složka (heliotropní exantem , Gottronovy papuly, exantém tvaru V na přední straně hrudníku atd.) Komplikacemi jsou artralgie, porucha motility jícnu, postižení svalů zajišťujících ventilaci, plicní fibróza, arytmie, vaskulitida a další. Laboratorní vzorec onemocnění zahrnuje zvýšení svalově specifických enzymů- kreatinkinazy, laktátdehydrogenázy, sérového myoglobinu .

Z autoprotilátek se u DM nejčastěji vyskytují protilátky anti-Jo-, u dermatomyozitidy anti-Mi-2. Cílem léčby IZM je úprava svalové slabosti a zlepšení aktivit v běžném denním životě. Obvykle je vzestup svalové síly doprovázen i poklesem kreatinkinazy(myoglobinu). Terapeutická odpověď se liší v závislosti na stádiu onemocnění, jeho délce či přítomnosti autoprotilátek(42, 51). Glukokortikoidy jsou lékem volby pro iniciální léčbu PM a DM, dávkám je předmětem diskusí. 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; ojedinele azathioprin, antimalarika a soli zlata). Placebem kontrolovaných studií je relativně málo. Dlouhodobé kontrolované studie sledující rentgenovou progresi chybí zcela. Problémem je i výrazný efekt placebo 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 a PASI skóre (Psoriasis Area Severity Index a hodnotí se podle něj zarudnutí, zánětlivá infiltrace a šupinatost lézí). 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 malém 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 progresu 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 granulomatozy (1, 4, 5).

Závěr:

Ačkoliv není cyklosporin lékem první volby v revmatologii, patří stále mezi efektivní alternativy stávajících léků první linie (methotrexát, 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.

Tab : 6 lékové interakce CSA (upraveno podle 50)

LÉČIVO	VÝSLEDEK INTERAKCE
Kalc. antagonisté	↑ toxicity CSA(nefro, neuro)
Azolová antimykotika	
Beta blokátory	↑ hladiny CSA
Makrolidová ATB	
Nefazodon	
SSRI	

Kolchicin	↑ toxicity CSA(nefro, neuro)
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
Chinoliny	↑ nefrotoxicity CSA
Imipenem/cilastatin Jídlo(grapefruit. Džus, tučná dieta)	↑ toxicity CSA ↑ CNS toxicity
Orlistat	↓ účinku CSA s možnou rejekcí/nízkým IS efektem
Probucol Sulfonamidy	↑ nefrotoxicity

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 J, Guo J, Yang M, et al. Cyclosporin A impairs dendritic cells migration by regulating chemokine receptor expression and inhibiting cyclooxygenase -2 expression. 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. Mařha V et al. *Cyklosporin A*, Praha, Grada Publishing a.s 1994
9. Dostálek M. *Farmakokinetika*. 1st Edition. Praha: Grada Publishing, a. s. 2006.
10. 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, Šafarčík 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, though concentrations, 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): 3239-41.
23. Komzáková I, Brozmanová 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* 1999; 68 :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* 2000; 32 (Suppl): 53 – 56,
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

- intrasubject 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): 12– 18.
 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, Veda 2005:155-158.
 32. Panayi GS, Tugwelt 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 konsensus guidelines for the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:11 76-1186.
 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, Arreghini 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, par-allel-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. In: *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Praha, Grada Publishing a.s 2005:117-135
 43. Caccavo D, Lagana, Mitterhoffer A. et al. Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Arthritis and Neum* 199;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. *BrJ Rheum* 1998;37:217-221.
 45. Fox DA, Mc Cune 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*, 1-th 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: 2274–82.
48. Fraser A D, van Kuijk AWR, Westhovens R, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 859 - 864.
49. Štolfa J, Štork J. Psoriatická artritida a psoriáza. Praha, Maxdorf Jesenius 2007
50. Magulová L, Božeková L, Kriška M, et al. Lékové interakcie v klinickej praxi. Bratislava, Slovak Academic Press 2004
51. Vencovský J. Systémová autoimunitní onemocnění. Praha, Triton 2000
52. Gerards AH, Landewe RBM, Prins APA, 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.
53. Brozmanová H, Grundmann M, Šafarčík, Jegorov A. High-performance liquid chromatographic method for therapeutic drug monitoring of cyclosporine A and its two metabolites in renal transplant patients. *J. Chromatogr. B.* 2000; 749: 93-100
54. Šafarčík K, Brozmanová H, Bartoš V, Jegorov A, Grundmann M. Evaluation and comparison of therapeutic monitoring of whole-blood levels of cyclosporin A and its metabolites in renal transplantation by HPLC and RIA methods. *Clin. Chim. Acta* 2001; 310(2): 165-171

CÍLE PRÁCE:

Sledování základních farmakokinetických parametrů cyklosporinu A (CSA) podávaného v nízkých dávkách u pacientů se systémovými revmatickými chorobami po jednorázovém podání a po vytvoření ustálené plazmatické koncentrace (opakované podání).

Posouzení účinnosti CSA v klinických a laboratorních parametrech v podskupině pacientů s revmatoidní artritidou.

Vliv léčby CSA na renální funkce a monitorování nežádoucích účinků

Zhodnocení krátkodobé léčby nízkou dávkou CSA na hodnoty TK u normotenzních pacientů nebo kompenzovaných hypertoniků.

I.1. SOUHRNÁ METODIKA

I.1.1 Základní charakteristika souboru

Celkem bylo do našeho otevřeného sledování zařazeno 33 pacientů. Byli zahrnuti pacienti s revmatoidní artritidou (60 %), systémovým lupus erythematoses (12 %), psoriatickou artritidou (12%), ankylozující spondylitidou (3%), nediferencovanou spondylartritidou (6%) a myozitidou (6%). Diagnózy byly stanoveny na podkladě anamnézy, průběhu onemocnění a splnění diagnostických kritérií. Žádný z pacientů neužíval konkomitantní léčbu se známou signifikantní interakcí s absorpcí nebo hepatálním metabolismem cyklosporinu. Současná léčba dalším chorobu modifikujícím lékem (DMARD) byla přítomna u 15 (45%) pacientů. Léčbou korigovaná hypertenze byla u 14 pacientů (42%).

Souběžně podávaná DMARDs zahrnovala uvedená léčiva: MTX- metotrexát, SAS-sulfasalazopyrin, OH-chlorochin: hydroxychlorochin, LEF: leflunomid.

Z celkového počtu bylo 25 pacientů (75 %) léčeno kortikoidy (metylprednisolon, průměrná dávka 7,8 mg/den \pm 3,8). Klinická část sledování spolu s odběrem vzorků a monitorováním pacientů probíhala na lůžkové části Oddělení klinické farmakologie ve Fakultní nemocnici v Plzni. Pacientům byla zavedena intravenózní kanyla a o 30 minut později byl proveden první odběr venózní krve a podán CSA spolu se 150 ml. vody. Subjekty hodnocení byli dále nalačno 5 hodin, následoval standardizovaný oběd.

Vzorky venózní krve (5ml) byla odebrány do zkumavky s ethylenediaminetetraoctovou kyselinou (EDTA), zamraženy a následně dle možnosti transportovány k analýze na Ústav klinické farmakologie FN Ostrava.

Vylučující kritéria: věk nad 80 let , gravidita, nekontrolovaná hypertenze, elevace transamináz na 2- násobek normy, zvýšení kreatininu nad 1,5 násobek normy, anamnéza malignity, recidivující závažné infekce, imunodeficitní stav, jaterní cirhóza.

Tabulka č.1:

ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA SOUBORU	
Počet pacientů	33
Z toho muži	11
ženy	22
Průměrný věk (roky)	47,3±11.9
Váha (kg)	74,5±13,8
Trvání onemocnění (roky)	5,8±4,6
Současná kortikoterapie (počet, %)	25 (75 %)
Současná léčba DMARDs (počet, %)	15 (45%)

Podrobná charakteristika souboru je uvedena v tabulkách 2 a 3.v příloze 1.

I.1.2Analýzy:

Byla použita HPLC metoda na stanovení CyA a jeho dvou metabolitů AM1 a AM4N v krvi. Plná krev se precipituje síranem zinečnatým, extrahuje éterem a odparek se čistí hexanem a vodným metanolem. Vlastní chromatografická analýza se provádí při 70 °C isokratickou elucí na koloně 1x150 mm plněné fází SGX C 18 a mobilní fáze je acetonitril: metanol: voda (200:80:140). Detekce se provádí při 205 nm. Linearita všech tří látek je v rozmezí 0-1000 ug/l . Recovery je 97-100% a variační koeficient 1,6-8,8 %, v závislosti na testované látce a koncentraci.

I.1.3 Farmakokinetika

Pro zjištění základní farmakokinetiky cyklosporinu A a jeho dvou metabolitů AM-1 a AM4N byly provedeny odběry venózní krve před podáním cyklosporinu A a 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, a 24.0 hod. od podání první ranní dávky. Maximální plazmatická koncentrace (C max) a příslušný čas (tmax) byly měřeny přímo z křivek plazmatických koncentrací. Farmakokinetické parametry byly vypočteny s využitím software WinNonLin (Pharsight software, Mountain View, CA, USA).

Ostatní výpočty byly provedeny použitím MS Excel, verze 2007.

I.1.4 Statistické výpočty:

Byly provedeny základní statistické výpočty (průměr, směrodatná odchylka, medián, kvartilové rozpětí). Normalita byla testována jednoduchými testy pro šikmost a špičatost. Vzhledem k tomu, že některé sledované veličiny neměly normální rozložení, použili jsme neparametrické (pořadové testy). Pro posouzení závislosti jednotlivých veličin byla použita pořadová korelace (Spearman, Kendall), pro porovnání hodnot před a po léčbě byl použit Wilcoxonův párový test.

I.2. FARMAKOKINETIKA CYKLOSPORINU A JEHO METABOLITŮ PŘI PRVNÍM PODÁNÍ, INTERVAL 0-24 HOD.

I.2.1. Parametry pohybu celkového CSA v krvi při prvním podání léku

jsou popsány v tab.č.4.(příloha č.1).

Za pomoci farmakokinetického software WinNonLin (Pharsight software, Mountain View, CA, USA) byly zjištěny konstanta absorpce (k_a), konstanta eliminace (k_e), poločas eliminace ($t_{1/2}$ e), plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC), mean residence time (MRT), distribuční objem (V_d) a clearance (Cl). Látka se vstřebává ze zažívacího traktu s konstantou absorpce K_a , která v průměru odpovídá $k_a=0,7063$ (1/h). Odpovídající čas dosažení maximální koncentrace t_{max} činil 1.5 hod. Poločas eliminace $t_{1/2}e$ činil v průměru 10 hod. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací činila v průměru 1725 ng/ml.h. s korespondujícím $C_{max} = 449,36$ ng/ml.

Pro značné interindividuální rozdíly v pohybu látky v krvi svědčí velká hodnota směrodatné odchylky ve všech parametrech.V tomto smyslu se jeví účelnější použít k charakteristice medián. Tento je ve všech parametrech nižší než aritmetický průměr, což svědčí o dosahování poměrně vysokých koncentrací u některých jedinců. Kvartilové rozpětí je značné a svědčí opět pro značnou variabilitu popisovaných veličin.

Tabulka č.5:

Farmakokinetika CSA po prvním podání, základní statistika (interval 0-24h)									
Veličina	K_a	K_e	$t_{1/2}$	C_{max}	t_{max}	AUC	MRT	V_d	Cl
Jednotky	1/h	1/h	h	ng/ml	h	ng/ml.h	h	ml/kg	ml/h/kg
Průměr	0,67	0,10	10,71	523,51	1,40	1951,72	10,12	16,13	1,30
SD	0,42	0,06	7,02	372,42	0,58	1284,68	5,98	11,36	0,93
Median	0,53	0,09	8,57	366,31	1,50	1628,36	8,70	14,40	1,06
Kvartil 1	0,37	0,05	5,40	286,75	1,00	977,00	5,45	7,38	0,67
Kvartil 3	1,05	0,13	15,36	546,13	1,50	2264,56	11,03	19,20	1,66

I.2.2. Parametry biologické dostupnosti (velikost ploch AUC0-24) pro metabolity AM1 a AM4N jsou uvedeny v tabulce č. 6 (příloha č.1) .

Podářilo se stanovit metabolity AM1 a AM4N, stanovení AM9 nebylo provedeno. Získaná data byly vyhodnocena za pomoci základní statistiky (tabulka č. 7.)

Průměrná $AM1_{AUC\ 0-24}$ odpovídala hodnotě 660,19 ng/ml.h, $SD \pm 1039,02$, průměrná $AM4_{AUC\ 0-24}$ hodnotě 140 ng/ml.h $SD \pm 104,35$. Jako vhodnější se opět jeví vyjádření pomocí mediánu a kvartilového rozpětí- medián $AM1_{AUC\ 0-24} = 222,65$ ng/ml.h, kvartilové rozpětí bylo 123,56-645,57, medián $AM4N_{AUC\ 0-24} = 102,2$ ng/ml.h , kvartilové rozpětí 68,22-219, 36.

K určitému kvantitativnímu srovnání přítomného množství parentní látky a metabolitu uvádíme poměr mezi průměrnými hodnotami, pro $CSA_{AUC\ 0-24}$ a $AM1_{AUC\ 0-24}$ byl poměr 2,4 a pro $CSA_{AUC\ 0-24}$ a $AM4N_{AUC\ 0-24}$ byl poměr 11,7. Uvedené poměry naznačují podstatně významnější podíl primárního metabolitu AM1.

Tabulka č.7: Metabolity AM1, AM4N-AUC0-24, první podání

Veličina	AM1	AM4N
	AUC0-24ng/ml.h)	AUC0-24 (ng/ml.h)
Průměr	699,00	146,95
SD	1039,02	103,02
Median	222,65	114,18
Kvartil1	123,56	75,40
Kvartil 3	645,57	216,43

I.3. FARMAKOKINETIKA CYKLOSPORINU A JEHO METABOLITŮ PŘI PRVNÍM PODÁNÍ, INTERVAL 0-12 HOD.

I.3.1 Celkový cyklosporin A.

Vypočetli jsme plochu AUC také v intervalu 0-12 hod.se záměrem získat data k pozdějšímu srovnání dostupnosti během standardního dávkovacího intervalu při opakovaném podání. AUC CSA a metabolitů byly vypočteny v tomto případě klasickou trapezoidální metodou (tabulka č-8, příloha 1). Základní statistika potvrzuje opět jev vysoké variability v biologické dostupnosti (tabulka

č. 9). Průměrná AUC cyklosporinu A v intervalu 0-12 hodin je 1278,95 ng/ml.h, SD ± 905,0, medián 924,3, kvartilové rozpětí 700,06 -3615,70.

Tabulka č. 9:

CSA-AUC 0-12: ZÁKLADNÍ STATISTIKA							
Veličina	Průměr	SD	Medián	Minim	Maxim	1 kvartil	3 kvartil
AUC 0-12	1278,95	905,0	924.3	260,7	3615,7	643.1	1454,1

I.3.2. Metabolity AM1, AM4N.

Hodnota AUC₀₋₁₂ metabolitu AM1 vyjádřená jako aritmetický průměr je 818,40 ng/ml.hod. ±1231,99. Podobně byly vyjádřena i AUC tohoto metabolitu v intervalu 0-6 hod. Výsledky sumarizuje tabulka č. 10 a 11 (příloha č. 1), Základní statistika je uvedena v tabulce č. 12. Hladiny metabolitu AM4N byly opět podstatně nižší, AUC₀₋₁₂ průměrně 125.21 ng/ml.hod ± 94,34.

Tab. č.12: Základní statistika AUC metabolitů AM4N a AM1

	AM1, AUC0-6, 0-12(ng/ml.hod) PRVNÍ PODÁNÍ		AM4N, AUC0-6, 0-12(ng/ml.hod) PRVNÍ PODÁNÍ	
	AUC0-6	AUC0-12	AUC 0-6	AUC0-12
Interval				
Průměr	512,99	818,38	66,78	125,21
SD	742,64	1231,99	48,18	94,34
Median	160,01	247,44	49,40	92,03
Kvartil1	108,64	146,80	27,23	50,95
Kvartil 3	538,01	730,13	100,14	177,69

I.3.3 Korelace jednotlivých koncentrací cyklosporinu v rozmezí 0,5 až 12 hod. s plochou AUC₀₋₁₂ po jednorázovém podání.

Pro posouzení závislosti jednotlivých veličin byla použita pořadová korelace (Spearman, Kendall), přičemž velikost korelačního koeficientu musí být >0.7,

jinak je pro účely predikce nepoužitelný. V našem případě vyšle nejvýraznější korelace pro koncentraci C1,5; dále pro C4, C1 a C2.

srovnávané veličiny		r (Spearman)	p	r(Kendall)	P
AUC 0-12	AUC0-12 ss	0,9	ns	0,7778	≤0,05
AUC 0-12	C0,5	0,4001	ns	0,2702	≤0,05
AUC 0-12	C1	0,8651	0,001	0,7056	≤0,001
AUC 0-12	C1,5	0,9003	0,001	0,7661	≤0,001
AUC 0-12	C2	0,86	0,001	0,7137	≤0,001
AUC 0-12	C3	0,8101	0,001	0,6573	≤0,001
AUC 0-12	C4	0,8666	0,001	0,7056	≤0,001
AUC 0-12	C6	0,7606	0,001	0,6452	≤0,001
AUC 0-12	C8	0,6492	0,001	0,6129	≤0,001
AUC 0-12	C12	0,6492	0,001	0,4758	≤0,001
AUC 0-12	AUC0-12 ss	0,9	ns	0,7778	≤0,05

II.FARMAKOKINETIKA CSA A METABOLITŮ AM1 A AM4N ZA USTÁLENÉHO STAVU (OPAKOVANÉ PODÁNÍ)

II.1.1 Celkový cyklosporin A.

K vyhodnocení byla dostupná byla data od 10 pacientů (tabulka č. 14, příloha 1) Rozhodujícím hodnoceným parametrem po opakovaném podání byla AUC, hodnocena je tentokrát AUC₀₋₁₂ s ohledem na dvanáctihodinový dávkovací interval. I za podmínek opakovaného podávání se prosazuje fenomén interindividuální variability. Medián hodnot získaných individuálních hodnot CSA byl tentokrát vyšší než aritmetický průměr, který vykazoval širokou směrodatnou odchylku, maximální hodnota AUC představuje pětinasobek nejnižší zjištěné hodnoty (tabulka č.14). Kvartilové rozpětí je rovněž značné. Průměrná hodnota C_{max} byla 774, 23 ng/ml ±461,53, t_{max} 1,59 h.±0,57

Tabulka č.15

CSA AUC 0-12,OPAKOVANÉ PODÁNÍ, ZÁKLADNÍ STATISTIKA							
Veličina	průměr	SD	medián	min	max	1 kvartil	3 kvartil
AUC0-12 ng/ml.h	2546,20	1387,12	2953,45	828,78	4477,10	1256,50	3383,5

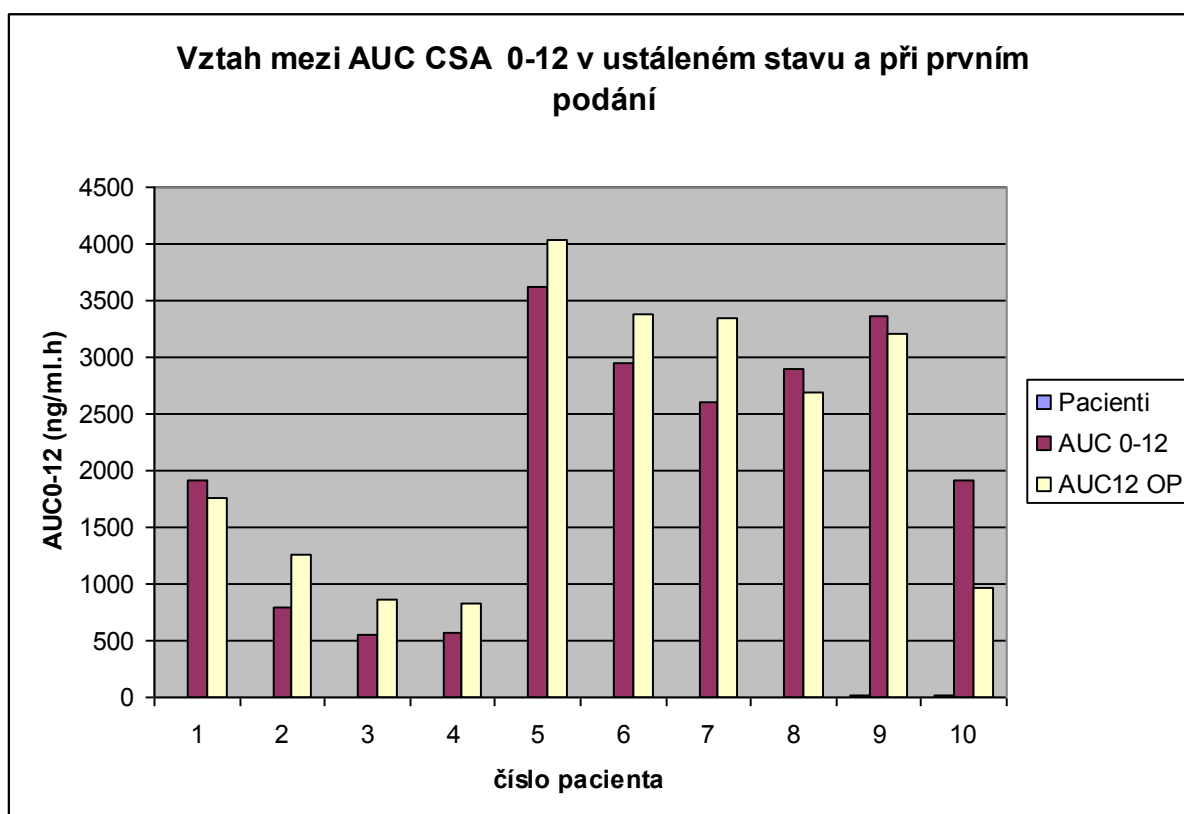
Tabulka č.16

CSA.AUC 0-6,OPAKOVANÉ PODÁNÍ, ZÁKLADNÍ STATISTIKA							
Veličina	průměr	SD	medián	min	max	1 kvartil	3 kvartil
AUC0-6 ng/ml.h	1952,00	1082,00	2197,40	660,10	3418,40	784,90	2270,20

II.1.2.Vzájemné srovnání AUC₀₋₁₂ po jednotlivé dávce a po opakovaném podávání

je uvedeno v grafu č.1:

:Graf.č..1:



U 4 pacientů z 10 byla hodnota CSA_{AUC 0-12} nižší oproti téže veličině po opakovaném podání.

II.1.3. Stanovení AUC metabolitů AM1 a AM4N při opakovaném podání.

Vzhledem k technickému nedostatku vedoucímu k nezměření hladin metabolitů AM1 a AM4N po šesté hodině bylo provedeno vyhodnocení AUC těchto

metabolitů pouze v intervalu 0-6 hod. Průměrná $AM1_{AUC0-6}$ byla 1562,3 ng/ml.h, $SD \pm 1543,31$, medián 1334,8, kvartilové rozpětí 323,1-1728,3. Pro metabolit $AM4N_{AUC0-6}$ byla v průměru pouze 33,94 ng/ml.hod, $SD \pm 17,82$, medián 35,6, kvartilové rozpětí 15,76-48,94. Poměr průměrných hodnot AUC parentní látky (CSA) a AUC metabolitu $AM1$ v intervalu 0-6 hod byl 1,24 pro $AM4$ byl tento poměr podstatně vyšší a to 57. Poměr $AM1_{AUC 0-6} / AM4N_{AUC 0-6}$ je 46. Pokud porovnáme $AM1_{AUC 0-6}$ při prvním a opakovaném podání zjistíme poměr průměrných hodnot této veličiny 3,80, tedy výrazně vyšší AUC tohoto metabolitu při jednorázovém podání oproti ustálenému stavu. Výsledky v tab.č17.18 (příloha1). Základní statistika –viz tabulky č. 19, 20.

Tabulka č .19, 20:

AUC0-6 AM1: základní statistika, opakované podání (ng/ml.h)									
funkce	průměr		SD		medián		kvartil 1		kvartil3
AUC0-6	1562,3		1543,31		1335,8		323, 1		1728,3

AUC0-6 AM4N: základní statistika, opakované podání (ng/ml.h)									
funkce	průměr		SD		medián		kvartil 1		kvartil3
AUC0-6	33,94		17,82		35,6		15,76		48,94

II.1.4 Korelace jednotlivých plazmatických koncentrací a $CSA_{AUC0-12}$

Cílem bylo posouzení korelace jednotlivých koncentrací cyklosporinu v intervalu 1 hod-12 hod a korelace s AUC 0-12.

Byla provedena korelace jednotlivých plazmatických koncentrací s přihlédnutím k lag time cyklosporinu A (30 min). Absorpční fáze mikroemulzní formy zahrnuje první čtyři hodiny, tedy i koncentrace v tomto rozmezí jsou z praktického hlediska nejzajímavější Pro posouzení závislosti jednotlivých veličin byla použita pořadová korelace (Spearman, Kendall).

Tabulka č.17

Korelace jednotlivých koncentrací CSA(0,5:12) vs CSA AUC0-12 opakované pod.					
srovnávané veličiny		Spearman	p	Kendall	p
AUC 0-12	C0,5	0,7273	0,01	0,6	≤0,05
AUC 0-12	C1	0,6818	0,01	0,4909	≤0,01
AUC 0-12	C1,5	0,6727	0,01	0,4184	≤0,01
AUC 0-12	C2	0,8364	0,005	0,6727	≤0,005
AUC 0-12	C3	0,9636	0,005	0,8545	≤0,001
AUC 0-12	C4	0,9727	0,005	0,8909	≤0,001
AUC 0-12	C6	0,9545	0,005	0,8545	≤0,001
AUC 0-12	C8	0,9545	0,005	0,8545	≤0,001
AUC 0-12	C12	0,9636	0,005	0,8909	≤0,001

Pro korelaci s jednotlivými body byla brána v úvahu kromě hladiny významnosti velikost korelačního koeficientu. Pro účely predikce vyhovují korelační koeficienty $>0,7$. Korelace vyšla statisticky významně pro koncentrace v intervalu 2 h-12 h. V tomto případě vyšla nejtěsnější korelace pro C4. Velmi podobná hodnota korelačního koeficientu vychází i pro C2, C3, a další koncentrace, již mimo interval absorpční fáze.

II.2.1 Stanovení absorpčního profilu cyklosporinu

U 10 pacientů jsme stanovili absorpční profil (AP) cyklosporinu jako poměr hodnot C2/C0. Nízký absorpční profil byl definován jako hodnota uvedeného poměru koncentrací $<3,6$, intermediární v rozmezí 3,6-7,6, vysoký nad 7,6. Nízký AP byl zaznamenán u 2 pacientů, podobně i intermediární, vysoký u 6 pacientů. Všichni pacienti s vysokým AP užívali mikronizovanou formu CSA (Sandimmun Neoral[®])

Výsledky sumarizuje tabulka č.18.

Tabulka č.18

Poměr C2/C0 a absorpční profil AP		
C2/C0	AP	Přípravek
2,1	nízký	Consupren
1,9	nízký	Consupren
5,1	interemed	Consupren
6,4	interemed	Consupren

7,6	vysoký	Neoral
45,4	vysoký	Neoral
21,4	vysoký	Neoral
9,8	vysoký	Neoral
63,4	vysoký	Neoral
25,4	vysoký	Neoral

Byla vypočítána i fluktuace maximálních a údolních koncentrací CSA.

II.2.2 Fluktuace koncentrací cyklosporinu

Byla vypočtena PTF (Peak-Trough Fluctuation), jejíž hodnota je $3,39 \pm 0,95$.

Použit byl vzorec $(C_{\max-ss} - C_{\min-ss}) / C_{av-ss}$,

kde $C_{av-ss} = AUC_{\tau} / \tau$.

II.3. Diskuse

Cyklosporin A je léčivo s nízkým terapeutickým indexem a vysokou inter-individuální farmakokinetickou variabilitou. Cyklosporin je dostupný v pevné lékové formě o síle 25mg, 50mg a 100mg a dále ve formě suspenze. Dávkovací schéma je poměrně uniformní a předpokládá podání dvou s odstupem 12 hodin, přičemž farmakokinetika novější mikroemulzní formy není oproti klasickým lékovým formám (suspenze) ovlivněna stravou. Podávaná dávka koresponduje s indikací, pro kterou je cyklosporin podáván, při léčbě autoimunních onemocnění je použité dávkování cyklosporinu v mikroemulzi podstatně nižší než v transplantologii a pohybuje se zpravidla okolo 2 -4 mg/kg a den.

Již od začátku bylo použití cyklosporinu komplikováno výraznou variabilitou v absorpci léčiva a nemožností jednoduše a spolehlivě predikovat jeho biologickou dostupnost. Je dokumentováno, že farmakokinetika CSA je ovlivněna věkem (1, 2), příslušností k etniku (3, 4), změnami GIT prostředí (žluč, strava, medikace) a komorbiditami - diabetes, cystická fibróza (8, 9). Enormní variabilita v intestinální absorpci byla vyjádřena zejména při užívání klasické lékové formy, kde biologická dostupnost kolísala až v rozmezí 1%-89%

s průměrnou hodnotou okolo 30 % (10). Vývoj mikroemulzní formy vedl k zlepšení biologické dostupnosti CSA a omezení vlivu sekrece žluče na jeho vstřebávání. Absorpce mikroemulzní formy je rychlejší, zjišťována jsou až o 35% vyšší koncentrace cyklosporinu v krvi (vs. klasická forma), vyjádřeno jako C_{max} a AUC(5, 6, 12). Dále byl zjištěn více lineární vztah mezi podanou dávkou a celkovou AUC a menší interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů (7, 11, 13). Díky své lipofilně opouští CSA po své absorpci v tenkém střevě snadno cévní systém a je distribuován do tkání. Distribuční objem kolísá mezi 4-8 l/kg (14, 15, 16), signifikantní koncentrace cyklosporinu byly změřeny v a tkáních s větším obsahem tuku a leukocytů (1768,19). V krevním řečišti je cyklosporin vázán převážně intracelulárně v erythrocytech (60-70%) a leukocytech (9 %). V necelulární frakci krve je vázán především na lipoproteiny a méně na další plazmatické proteiny(20, 21 ,22, 23). Cyklosporin A je látka se nízkou až střední jaterní extrakcí a prakticky kompletní jaterní eliminací cestou CYP 450 (izoformy P450 3A4, 3A5 a nově 3A43). Interindividuálně rozdílná aktivity CYP3A4 a velké množství endogenních a exogenních substancí s vlivem na biotransformaci cyklosporinu jsou příčinou značných rozdílů v clearanci cyklosporinu (24).

Bylo popsáno, že klinický efekt cyklosporinu je v těsné korelaci s AUC během absorpční fáze, kterou představují první čtyři hodiny po podání léčiva, současně je také během této perioda zjišťována nejvyšší interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů (12, 13).

Požadavek optimalizace individuální dávky a minimalizace nežádoucích účinků vedl zejména v transplantologii ke snaze o monitoraci hladin cyklosporinu A a jejich korelaci s klinickým stavem pacientů. Zpočátku byly stanovovány údolní koncentrace (hladiny léčiva před užitím, C_0) a dávka byla upravována s ohledem na požadované terapeutické rozmezí (25). Dalším pokrok přineslo poznání, že expozice v průběhu prvních 4 hodin po užití léčiva vyjádřená jako AUC_{0-4} je dobrým ukazatelem výstupu stejně jako AUC_{0-12}) a potvrdil, že údolní hladina

vhodným ukazatelem není (25,28). Monitorování C_0 totiž neodliší pacienty se špatnou absorpcí, kterým hrozí riziko nedostatečné imunosuprese od pacientů s vysokou absorpcí, kteří mohou být vystaveni vysoké expozici spojené s rizikem toxicity. Bylo zjištěno, že hladina cyklosporinu za 2 hod po užití (C_2) je pravděpodobně nejcitlivějším ukazatelem AUC_{0-4} a to u všech typů studovaných transplantací orgánů (27,28). Během setkání expertů v Paříži v únoru 2002 (Consensus on Neoral C_2 : Expert Review on Transplantation - CONCERT), vzniklo společné prohlášení o roli monitorování C_2 v klinické praxi u pacientů užívajících mikronizovanou formu CSA. Byl přijat konsenzus, že monitorování C_2 je optimální metodou komplikovanou tím, že odběry by měly být provedeny do 15 minut okolo dvouhodinového odběrového času(29). Monitorování C_2 je rozhodující pro jednoduché posouzení rozsahu absorpce CSA v již zmíněném intervalu 4 hodin po podání (27, 30). S tím souvisí skutečnost, že pacienti s nízkou C_2 mohou mít pouze výrazně zpomalenou absorpci a pomalejší přírůstek koncentrací CSA v krvi a delším t_{max} (25, 26). Opožděná absorpce je běžná u pacientů s diabetem, kteří mají prodloužený čas nutný pro vyprázdnění žaludku. Pokud hodnoty C_2 třetí den nebo později ukazují na nízkou absorpci, je doporučováno provést měření v dalším pozdějším bodě (např. C_6) k získání dalších informací. U pacientů se skutečně nízkou absorpcí budou obě hodnoty C_2 i C_6 nízké a dávkování Neoralu[®] by mělo být upraveno podle C_2 .

Sledovali jsme proto, jak koreluje jednotlivá koncentrace s celkovou AUC_{0-12} jak po jednorázovém, tak i opakovaném podání. Po jednorázovém podání nejlépe koreluje koncentrace za 1,5 hod., dobře korelovaly též koncentrace 2-4 hod po podání. Po opakovaném podání je dobrá korelace v intervalu 2-4 hodiny. To ukazuje, že vhodný odběr má poměrně široký interval ve vztahu k AUC_{0-12} , nicméně konsensuálně daná hodnota C_2 vykazovala v souladu s výše uvedenými fakty vysoký stupeň korelace .

Farmakokinetika vysokodávkovaného cyklosporinu, užívaného v transplantologii, je dobře zdokumentována. Podstatně prací bylo publikováno v souvislosti s léčbou pacientů se systémovými onemocněními pojiva nebo psoriázou. K dispozici jsou tři práce provedené u nemocných s psoriázou, přičemž pouze v jedné jsou uvedena data k farmakokinetice po jednorázovém podání. Ostatní dvě práce byly zaměřeny již na vyhodnocení AUC_{0-12} a C_{max} během dlouhodobé léčby, tj. za ustáleného stavu. Většinou byly použity různé lékové formy cyklosporinu a kromě jedné byly uvedené studie zaměřeny primárně na srovnání kinetiky klasické a mikronizované formy.

V první z těchto prací byly na 63 pacientech s psoriázou hodnoceny AUC_{0-12} během jednorázového a opakovaného podání (31). Po jednorázovém podání CSA (Sandimmun[®]) v dávce 2,5 mg/kg byla zjištěna AUC_{0-12} po intravenózním podání = 10045±2133 (ng/ml.h). Při perorálním podání byla tato hodnota za ustáleného stavu poloviční AUC_{0-12} 4245± 2331 (ng/ml.h).

V další práci u 37 pacientů s psoriázou byly srovnávány AUC_{0-12} a C_{max} dvou lékových forem cyklosporinu (dávka 3,75 mg/kg den, Sandimmun[®], Neoral[®]) v ustáleném stavu (32). Zjištěné hodnoty pro Sandimmun byly AUC_{0-12} = 3202±596 ng/ml.hod., C_{max} 623±173 (ng/ml), pro Neoral větší AUC_{0-12} 4940±921(ng/ml.hod), C_{max} 1166±2,10(ng/ml).

V poslední práci (n=19) byly opět použity obě lékové formy cyklosporinu (průměrná dávka 3,20 mg/kg/den) s těmito výsledky: Neoral[®]: AUC_{0-12} = 2970±764 (ng/ml.h), C_{max} = 873 ±173 (ng/ml). Sandimmun[®]: AUC_{0-12} 2297±612, C_{max} = 571±140 (ng/ml)(33).

Farmakokinetika cyklosporinu A u pacientů s revmatoidní artritidou byla popsána pouze za podmínek ustáleného stavu pro klasickou i mikronizovanou lékovou formu. V souboru 12 pacientů s RA, léčených Neoralem[®] v dávce 2,5mg/kg/den byla provedena změna terapie na Sandimmun[®] s těmito výsledky: Neoral[®]: AUC_{0-12} = 2873±848 (ng/ml.h), C_{max} 811± 244 (ng/ml) Sandimmun[®]: AUC_{0-12} = 2355±1128 (ng/ml.h), C_{max} = 495±291 (ng/ml)(34).

V podobně koncipované studii Marchesonih a spol. byly zjištěny následující hodnoty při opačné záměně Sandimunu za Neoral. Výsledky jsou opět za ustáleného stavu, počet pacientů byl nízký (n=19), průměrná dávka CSA 3mg/kg/den. Sandimmun[®]: $AUC_{0-12} = 2667(\text{ng/ml.h}) \pm 1155$, $C_{\text{max}} = 475$ (ng/ml) ± 213 , Neoral[®]: $AUC_{0-12} = 3335$ (ng/ml.h) ± 1300 , $C_{\text{max}} = 677$ (ng/ml) ± 256 (35).

Ve studii Andersona a spol. bylo po přechodu ze Sandimunu na Neoral zjištěno zkrácení t_{max} (3,1 vs. 1,5 hod, $p < 0,05$) a 48% nárůst maximální koncentrace cyklosporinu (520 vs 698 ng/ml, $p = 0,043$). AUC 2297 vs 2682 (ng/ml.h) odpovídá zvýšení AUC o 23 % ($p = 0,0035$)(36).

Uvedené výsledky při srovnání s hodnotami dosaženými v našem sledování potvrzují, že podání cyklosporinu A po orálním podání je vždy s velkým rozptylem C_{max} a tak lze soudit, že účinek zřejmě nevykazuje přísnou závislost na množství látky přítomné v krvi. Můžeme konstatovat, že došlo u všech pacientů ke vstřebání látky, biologická dostupnost CSA byla prokázána. Není pravděpodobné, že lze prokázat vztah klinické účinnosti léčby k dosahovaným hladinám či k velikosti AUC . V tomto konstatování se shodují i závěry uvedených literárních zdrojů.

Bylo identifikováno více než 25 metabolitů cyklosporinu vznikajících hydroxylací, demetylací, sulfatací a cyklizací v pozici 1, bez narušení cyklické struktury cyklosporinu (79). Nejčtenější jsou metabolity AM1, AM9, které vykazují pravděpodobně 10-20 % imunosupresivní aktivity cyklosporinu a AM4N. většina metabolitů je vylučována žlučí, pouze 1 % cyklosporinu se vylučuje močí v nezměněné podobě. V našem souboru pacientů jsme sledovali koncentrace metabolitů AM1 a AM4N po prvním podání a za ustáleného stavu. V našem sledování byl poměr pro $CSA_{AUC\ 0-24}$ a $AM1_{AUC\ 0-24}$ zhruba 2,4 a pro $CSA_{AUC\ 0-24}$ a $AM4N_{AUC\ 0-24}$ zhruba 11,7. Uvedené poměry naznačují podstatně významnější podíl primárního metabolitu AM1. Za předpokladu nižší účinnosti metabolitů lze klinický účinek spíše vztahovat k parentní látce.

Literatura

1. Cooney GF, Habucky K, Hoppu K. Cyclosporin pharmacokinetics in paediatric transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 481.
2. Dunn S, G. Cooney GF, Sommerauer J, et al., Pharmacokinetics of an oral solution of the microemulsion formulation of cyclosporine in maintenance pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63: 1762.
3. Lindholm M. Welsh L. Rutzky et al. The adverse impact of high cyclosporine. Clearance rates on the incidences of acute rejection and graft loss. *Transplantation* 1993; 55: 985.
4. Schroeder TJ, Hariharan S, First MR. Variations in bioavailability of cyclosporine and relationship to clinical outcome in renal transplant subpopulations. *Transplant Proc* 1995; 27: 837.
5. Friman S, Backman L. A new microemulsion formulation of cyclosporin: pharmacokinetic and clinical features. *Clin Pharmacokinetic* 1996;30: 181.
6. Lindholm and J. Sawe, Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of immunosuppressants. *Ther Drug Monit* 1995 17 : 570.
7. Mehta MU, Venkataramanan R, Burckart GJ, et al., Effect of bile on cyclosporin absorption in liver transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25 :579
8. Cooney GF, Fiel SB, Shaw LM, et al., Cyclosporine bioavailability in heart-lung transplant candidates with cystic fibrosis. *Transplantation* 1990;49: 821.
9. Tan KK, Kue KL, Strickland SE et al. Altered pharmacokinetics of cyclosporin in heart-lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Ther Drug Moni* 1990; 12 : 520.
10. Noble S, Markham A. Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs* 1995;50: 924.
11. Kovarik JM . Mueller EA, Jvan Bree JB, et al. Reduced inter- and intraindividual variability in cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *J Pharm Sci* 1994; 83 : 444.
12. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, et al., Improved dose linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *Pharm Res* 1994; 11: 301.

13. Kahan BD, Dunn J, Fitts C, et al., Reduced inter- and intrasubject 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.
14. Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993;24: 472.
15. Hoyer PF, Brodehl J, Ehrich JH, et al., Practical aspects in the use of cyclosporin in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1991;5:. 630.
16. Misteri C, Rey E, Pons G, et al., Pharmacokinetics of oral cyclosporin A in diabetic children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:. 181.
17. Kahan BD, Riedl M, Newburger J. Pharmacokinetics of cyclosporine in human renal transplantation. *Transplant Proc* 1983;15 :446.
18. Lensmeyer GL, D.A. Wiebe, I.H. Carlson et al., Concentrations of cyclosporin A and its metabolites in human tissues postmortem. *J Anal Toxicol.* 1991; 15 :110.
19. Ried, S. Gibbons and D. Kwork, Cyclosporine levels in human tissue of patients treated for one week to one year. *Transplant Proc.* 1983; 15(Suppl 1): 2434.
20. Gupta SK, et al. High-fat meals increase the clearance of cyclosporine. *Pharm Res.* 1990; 7:. 46
21. Kolansky G. Cyclosporine formulary considerations. *Pharmacy and Therapeutics.* 1992;17:. 494.
22. Lemaire M, Tillement JP. Role of lipoproteins and erythrocytes in the in vitro binding and distribution of cyclosporin A in the blood. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34:. 715.
23. Urien S, Zini R, Lemaire M, et al., Assessment of cyclosporine A interactions with human plasma lipoproteins in vitro and in vivo in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253:305.
24. Shimada, H. Yamazaki, M. Mimura et al., Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 414.
25. Citterio F. Evolution of the therapeutic drug monitoring of cyclosporine.

Transplant Proc 2004 ;36(2 Suppl):420S-425S.

26.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): 3239-41.

27.Cantarovich M, Besner JG, Barkun JS, Elstein E, Loertscher R: Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. Clin Transplant. 1998; 12 :243 –249,

28.Cantarovich M, Barkun JS, Tchervenkov JI, Besner JG, Aspeslet L, Metrakos P: Comparison of Neoral dose monitoring with cyclosporine through levels versus 2-hr postdose levels in stable liver transplant patients. Transplantation 1998; 66 :1621 –1627.

29.Kahan BD, Keown P, Levy CA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immuno-suppressant drugs in clinical practice. Clin Ther. 2002; 24: 330-350.

30.Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patient management by Neoral C 2 monitoring: an international consensus statement. Transplantation. 2002; 73; S12-S18.

31.Galla F, Marzochi V, Croattino L, et al.Oral and intravenous disposition of cyclosporine in psoriatic patients. Ther drug Monit 1995;17:302-304

32.Elder CA, Moore M, Chang CT, et al. Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of cyclosporine A in patients with psoriasis. J Clin Pharmacol 1995; 35:865-875

33.Erkko P, Grandlund H, Nuutinen M, .Reitamo S.Comparison of cyclosporin A pharmacokinetics of a new microemulsion formulation and standard oral preparation in patients with psoriasis. Br J Dermatol 1997; 136:82-88

34.Van den Borne BEEM, Landewe RBM. Goei The HS, et al. Relative bioavailability of a new oral form of cyclosporin A in patients with rheumatoid arthritis.Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 172-175.

35.Marchesoni A, Fantini F, Battafarano N, et al. Pharmacokinetic effects of conversion to a new formulation of cyclosporin A in rheumatoid arthritis patients. Rheumatol Int 1998; 17:197-2002

36.Anderson IF, Helve T, Hannonen P, et al: Conversion of patients with rheumatoid arthritis from the conventional to a microemulsion formulation of

cyclosporine: a double blind comparison to screen for differences in safety, efficacy, and pharmacokinetics. J Rheumatol 1999; 26(3):556-562.

III.Posouzení účinnosti CSA v klinických a laboratorních parametrech v podskupině pacientů s revmatoidní artritidou

III.1 Metodika

Byl sledován počet oteklých a bolestivých kloubů, z reaktantů akutní fáze C-reaktivní protein (CRP), dále byl prováděn standardní laboratorní monitoring. Sledování proběhlo v 3 měsíčním intervalu.

Sledováno bylo 20 pacientů s revmatoidní artritidou I-II stádia, splňující kritéria Americké koleje revmatologů (ACR) z r. 1987. Zhodnoceno bylo 19 pacientů. Šlo o otevřené sledování s cílem vyhodnotit bezpečnost a účinnost léčby cyklosporinem A (Consupren[®], Neoral[®]) v léčbě pacientů s RA. Charakteristika souboru je uvedena v tabulce. Kromě cyklosporinu užívali pacienti i glukokortikoidy (methylprednisolon), analgetika a nesteroidní antirevmatika .

III.2.Statistické metody

Byl provedena základní statistika a jednoduchý test na normalitu pomocí šikmosti a špičatosti, hypotéza o normalitě byla u některých veličin zamítnuta, proto byl proveden neparametrické Wilcoxonů párový test,.

Tabulka č.17

CHARAKTERISTIKA PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU A TERAPIÍ CSA	
Počet pacientů celkem	19
Z toho ženy	14
Muži	5
Průměrný věk	48.6+-2
Průměrné trvání nemoci	5,58+-2,5 r
RF pozit	70%
RF negat	30%
Stadia RA	
I	4 (20%)
II	5 (25%)
III	11 (55%)
Průměrná dávka:	
Cyklosporin A (mg/kg/den)	1,34 ±0,32
Metylprednisolon (mg)	7,13 mg±3,94

III.3. Výsledky

Veličina	medián	1 kvartil	3 kvartil	p
Bolestivé klouby ^{vstupní}	4	2	12	≤0,001
Bolestivé klouby ^{tyden 12}	2	1	4	
Oteklé klouby ^{vstupní}	3	2	8	≤0,04
Oteklé klouby ^{tyden 12}	1	0	4	
CRP ^{vstupní} (mg/l)	21	12	90	≤0,005
CRP ^{tyden 12} (mg/l)	17	1. 00	28	

Statisticky signifikantně došlo k ovlivnění počtu bolestivých kloubů a CRP, počet oteklých kloubů byl po terapii CSA sice nižší, nicméně statisticky nesignifikantně.

III.4. Diskuze

Na základě výsledků omezeného souboru pacientů s revmatoidní artritidou je možno potvrdit klinický účinek cyklosporinu ve smyslu signifikantní redukce počtu bolestivých a oteklých kloubů. Z laboratorních markerů bylo signifikantně ovlivněno CRP jako základní humorální ukazatel zánětu., sedimentace erytrocytů (FW) nebyla do zahrnutých ukazatelů zánětu zahrnuta s ohledem na literárně publikovaný nesignifikantní vliv cyklosporinu na tento parametr. Metotrexat(MTX) by měl být podle aktuálních terapeutických preferovaným

prvním chorobu modifikujícím lékem (Disease Modifying Antirheumatic Drug - DMARD), což v našem souboru splnilo pouze 35 % pacientů, ostatní měli kombinaci CSA a antimalarikum nebo sulfasalazin, v jednom případě leflunomid. V současné době se k hodnocení aktivity onemocnění používají kompozitní indexy, jako nejpraktičtější se jeví index DAS (Disease Activity Index), používaný zejména v Evropě a doporučovaný i Evropskou ligou proti revmatismu (EULAR)(16). Podstatně méně je v klinické praxi používáno hodnocení podle Americké koleje revmatologů (ACR), které je určeno zejména pro hodnocení účinnosti léčby v rámci klinického zkoušení a není vhodné k hodnocení malých souborů pacientů (15) V době, kdy byla koncipována tato práce, nebyl index DAS ještě validizován a ACR kritéria odpovědi se jevila jako nevhodná. Proto bylo provedeno pouze hodnocení bolestivých a oteklých kloubů.

V době koncipování projektu představoval CSA alternativu k běžně používaným chorobu modifikujícím lékům a vzhledem k svému mechanismu účinku i možnost, jak synergicky v kombinaci ostatními antirevmatiky ovlivnit mechanismy kloubního zánětu u RA. Patřil mezi léky s bohatě dokumentovanou účinností u všech forem revmatoidní artritidy, tj. forem časných i pozdních, vysoce aktivních či rezistentních na předchozí terapii, navíc byla prokázána jeho schopnost ovlivnit rentgenovou progresi onemocnění (1, 2, 3, 4). Toxicita nízkých dávek byla akceptovatelná (5, 6). Účinnost byla srovnatelná s ostatními chorobu modifikujícími léky (11). Představoval tedy lék na pomezí I-II linie s předpokládaným použitím v kombinační léčbě (zejména s methotrexátem nebo sulfasalazinem), v monoterapii představoval terapeutickou alternativu v případě intolerance klasických chorobu modifikujících léků (7, 8, 9, 12, 13). Z tohoto postavení byl posupně vytlačen leflunomidem, jehož profil nežádoucích účinků je příznivější. U pacientů s aktivní RA, kteří nereagují na konvenční terapii se navíc t.č. uplatňuje biologická léčba s protilátkami proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa ($TNF\alpha$).

V současnosti se CSA nepokládá za lék první volby v terapii RA, jeho postavení je spíše v druhé linii a to převážně v kombinační léčbě. CSA lze použít v monoterapii i kombinační léčbě revmatoidní artritidy refrakterní na DMARDs první linie, přičemž k je prokázána schopnost zpomalovat rentgenovou progresi onemocnění, zejména v kombinaci methotrexátem (4, 14) . Terapie CSA je indikována v revmatologii zejména u: aktivní revmatoidní artritidy (RA) jako doplněk stávající léčby chorobu modifikujícími léky I linie a u vysoce aktivní RA s negativními prognostickými faktory(14).

Literatura

1. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al. Low dose cyclosporine in rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Rheumatol.* Dec 1987;14(6):1108-1114.
2. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fraser PA, et al. Cyclosporin A treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Jan 1987;30(1):11-17.
3. Dougados M, Duchesne L, Awada H, Amor B. Assessment of efficacy and acceptability of low dose cyclosporin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* Jul 1989;48(7):550-556.
4. Forre O, Bjerkhoel F, Salvesen CF, et al. An open, controlled, randomized comparison of cyclosporine and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Arthritis Rheum.* Jan 1987; 30(1):88-92.
5. Madhok R, Torley HI, Capell HA. A study of the longterm efficacy and toxicity of cyclosporine A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Oct 1991;18(10):1485-1489.
6. van Rijthoven AW, Dijkmans BA, Goei The HS, Boers M, Cats A. Longterm cyclosporine therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Jan1991; 18(1):19-23.
7. Dougados M, Awada H, Amor B. Cyclosporin in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled study in 52 patients. *Ann Rheum Dis.* Feb 1988; 47(2):127-133.
8. Yocum DE, Klippel JH, Wilder RL, et al. Cyclosporin A in severe, treatment-refractory rheumatoid arthritis. A randomized study. *Ann Intern Med.* Dec 1 1988; 109(11):863-869.
9. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al. Low-dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet.* May 5 1990; 335(8697):1051-1055.

10. van Rijthoven AW, Dijkmans BA, Goei The HS, et al. Cyclosporin treatment for rheumatoid arthritis: a placebo controlled, double blind, multicentre study. *Ann Rheum Dis.* Sep 1986;45(9):726-731.
11. Ahern MJ, Harrison W, Hollingsworth P, Bradley J, Laing B, Bayliss C. A randomised double-blind trial of cyclosporin and azathioprine in refractory rheumatoid arthritis. *Aust N Z J Med.* Dec 1991; 21(6):844-849.
12. 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.* Jul 20 1995; 333(3):137-141.
13. 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.* Aug 1998; 25(8):1493-1498.
14. Kitahara K, Kakai S. cyclosporine and tacrolimus for treatment of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2007;19:238-245
15. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA et al. Criteria of remission in rheumatoid arthritis of the American Rheumatism Association Diagnostic and therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1308-15.
16. Prevoo ML, van't Hof MA, Kupper HH et al. Modified disease activity scores that include 28 joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44

IV. VLIV 3 MĚSÍČNÍ TERAPIE CSA NA HODNOTY RENÁLNÍCH TESTŮ A KALIA

IV. 1. Metodika

Ve skupině 29 pacientů jsme hodnotili vliv terapie CSA na hodnoty renálních testů (urea, kreatinin) a na hladiny plasmatického kalia během prvních 3 měsíců léčby cyklosporinem A v průměrné dávce 2 mg/kg ($\pm 0,7$).

IV. 2. Statistické metody

Byl provedena základní statistika a jednoduchý test na normalitu pomocí šikmosti a špičatosti, hypotéza o normalitě byla u některých veličin zamítnuta, proto byl proveden neparametrické Wilcoxonů párový test.

IV. 3. Výsledky

Vliv terapie CSA na hodnoty renál. testů a kalia (n=29)				
Veličina	medián	1 kvartil	3 kvartil	P
urea ^{vstupní}	5,10	4,70	6,90	≤0,44
urea ^{týden 12}	6,00	4,30	7,10	
kreatinin ^{vstupní}	86,00	78,00	95,00	≤0,005
kreatinin ^{týden12}	88,50	82,00	99,00	
kaliemie ^{vstupní}	4,30	4,00	4,50	≤0,22
kaliemie ^{týden 12}	4,10	3,80	4,40	

3 měsíční léčba cyklosporinem A v průměrné dávce 2 mg/kg $\pm 0,70$ Statisticky významně byla léčbou ovlivněna pouze hladina kreatininu, zvýšení urey byly nesignifikantní, nedošlo k signifikantním změnám kaliemie.

IV.4. Diskuse

Renální toxicita CSA je predikovatelná a závislá na dávce (1). Je popisována u 10 % pacientů s revmatoidní artritidou a 25 % pacientů s psoriázou (2, 5). Výskyt závažné nefropatie v souvislosti s léčbou CSA činí 5-7%(2). Znamky

nefrotoxicity (rozpoznatelné jako elevace plasmatického kreatininu) se mohou vyskytnout již od velmi malých dávek (1 mg/kg/den). Akutní forma nefrotoxicity je vyvolána vazokonstrikcí aferentní arterioly a celulárním poškozením, důsledkem pak je pokles glomerulární filtrace, vzestup kreatininu, kaliémie a v některých případech i vznik hypertenze nebo zhoršení její kompenzace (1). Akutní forma nefrotoxicity je v naprosté většině případů reverzibilní a ustupuje po snížení dávky CSA. Závažné jsou projevy chronické nefrotoxicity, které jsou vyvolány nejen vazokonstrikcí, ale i zvýšenou produkcí některých mediátorů. Jedná se například o transforming growth factor beta (TGF beta), plateled derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF) a tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa), je snížena produkce oxidu dusnatého apod. Chronická cyklosporinová nefrotoxicita je diagnostikována na podkladě typických histologických změn jako jsou fibróza a arteriolární hyalinóza a pokud nedojde k snížení dávky CSA nebo jeho úplnému vynechání může progredovat až do konečného stádia renálního selhání(3). U všech pacientů léčených CSA je tedy nutné monitorovat funkční stav ledvin (6). Výskyt nefrotoxicity je závislý na výši dávek CSA a na délce jeho podání, naopak není závislý na věku a pohlaví pacienta (5).

Česká revmatologická společnost ve svých doporučeních navrhuje při zvýšení kreatininu o více než 30 % původní hodnoty zvážit redukci dávky o 25 až 50 %. Při zvýšení kreatininu o více než 50 % původní hodnoty je doporučeno redukovat dávku o 50 % a přerušit léčbu, pokud nedojde k normalizaci hodnot do 4 týdnů (6).

Literatura

1. Yoccum D, et al. Cyclosporine :Adverse effect and practical management. In : Cyclosporine. Clinical applications in autoimmune diseases, Mosby Wolfe 2000, Philadelphia (USA), p. 179-203

2. de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 333–346
3. Bennet W, Dem Maltos A, Meyer M, et al. Chronic cyclosporin nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 1996; 50: 1089–1000.
4. Panayi GS, Tugwell P. The use of cyclosporin microemulsion in rheumatoid arthritis: conclusions of international review. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 808–811.
5. Pavelka K et al. Cyklosporin. In : Pavelka K, et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Grada Publishing a.s, Praha 2005
6. Šedová L, Štolfa J, Horák P, Pavelka K. Doporučení České reumatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy. *Čes.Revmatol.*2009;17:4-9.

V. ZHODNOCENÍ KRÁTKODOBÉ LÉČBY NÍZKOU DÁVKOU CSA NA HODNOTY TK U NORMOTENZNÍCH PACIENTŮ NEBO KOMPENZOVANÝCH HYPERTONIKŮ.

V.1. Metodika

Sledovaná skupina zahrnovala 11 pacientů (5 mužů a 6 žen) s revmatoidní artritidou (8 pacientů), polymyositidou (1) a nediferencovanou artritidou (1), průměrný věk 50,5 let (SD ±11,97), průměrnou váhou 78,91 kg, (SD ±11,21, minim. 60 kg, max 95 kg). Preexistující léčená hypertenze byla přítomna u 5 pacientů.

Krevní tlak (TK) byl monitorován během denní 12 hodinové periody (měření v intervalu 20 min) digitálním přístrojem Spacelab. Ambulantní monitorování krevního tlaku (ABPM) bylo provedeno před zahájením léčby CSA (průměrná dávka 2,04 mg/kg/den, min. 1,12 mg/kg, max. 3,15 mg/kg, SD ± 0,75) a pak po uplynutí periody 3 měsíců. Výsledná měření byla vyhodnocena

jako procenta naměřených hodnot TK nad hraničním limitem („cut off“ 140/90 mm Hg) během denní periody monitorování.

Laboratorní vyšetření zahrnovala C reaktivní protein (CRP), plazmatický kreatinin a cholesterol.

V. 2. Statistické metody

K statistickému vyhodnocení byly použity neparametrické testy : Wilcoxonův test a Spearmanův korelační test.

IV.3.Výsledky

Veličina	vstupní			týden 12			
	Průměr	Median	SD	Průměr	Median	SD	p
CRP (mg/l)	24,09	14, 00	32, 80	14,91	9, 00	19, 93	≤0.37
Cholesterol (mmol/l)	4,52	4, 66	2, 52	5,269	5, 70	2, 08	≤0.53
kreatinin . (umol/l)	91,92	95, 00	15, 13	92,18	90, 00	14, 03	≤0.28
Systol. TK (%)	30,57	10, 30	0, 00	27,34	1, 70	40, 97	≤0.65

Závěr:

Nebyla zjištěna statisticky signifikantní korelace mezi terapií cyklosporinem a registrovanými změnami krevního tlaku (ABPM). Byl zjištěn trend k zvýšení diastolického krevního tlaku CRP, z laboratorních hodnot bylo zaznamenáno nesignifikantní zvýšení plazmatického cholesterolu, ve sledované periodě nedošlo k nárůstu plazmatického kreatininu .

V. 5. Diskuse

Arteriální hypertenze (AH) patří vedle ICHS k nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním s výskytem v průměru u 15-25 % populace v závislosti na věku, etnické skupině a životním stylu. Množství kardiovaskulárních komplikací závisí na průměrných hodnotách TK. Patofyziologie hypertenze je

multifaktoriální, vzniká na podkladě interakcí genetických faktorů a vlivů zevního prostředí (10).

Nemocní s některými druhy systémových onemocnění jako je revmatoidní artritida a systémový lupus erythematosus vykazují obecně vyšší riziko kardiovaskulárních komplikací na podkladě akcelerované aterosklerózy, kde AH je důležitým rizikovým faktorem (7, 8).

Prevalence AH mezi pacienty s RA se pohybuje v širokém rozmezí, starší práce poskytují nekonzistentní údaje o prevalenci v rozmezí 3,8-73% (8). Roli hraje hodnocená populace, různě velké soubory pacientů a navíc různé definice pojmu hypertenze. Pokud použijeme současnou definici AH jako TK rovný nebo vyšší než 140/90 mmHg a nebo antihypertenzní léčba, dostáváme se k intervalu 52-73% nebo 62-75 % -dle průměrného věku (8, 10,11). Většina dostupných údajů navíc naznačuje, že prevalence hypertenze je u pacientů s revmatoidní artritidou vyšší, jak vyplynulo i z velké populační studie Hana a spol. s 280000 pacienty, kde byla zjištěna prevalence v populaci revmatiků 34% vs. 24% v běžné populaci (9).

Při terapii cyklosporinem u autoimunních onemocnění se objevuje hypertenze u 42-45 % nemocných (1,2). U revmatiků jsou zaznamenány i případy maligní hypertenze (např. u pacientů se sklerodermií). Kontrola hypertenze u pacientů s RA je ještě horší než v obecné populaci, adekvátně je léčeno pouze 13,2 % hyperteniků s RA oproti 21-23% v obecné populaci(1).

Nově vzniklá cyklosporinová hypertenze je zpravidla reverzibilní, k normalizaci tlaku dochází během několika týdnů po ukončení terapie. Hypertenze má některé typické rysy, a to změny v cirkadiálním rytmu TK, chybějící nočního poklesu tlaku, inverzi hodnot TK s maximy během noci (1,2). Snížení dávky CSA při elevaci TK nad 140/90 mm Hg o 25 % doporučuje americký konsenzus pro léčbu cyklosporinem A (4). Elevace TK nad hranici 160/100 mm Hg pak vyžaduje redukovat dávky CSA na polovinu(4). Česká revmatologická společnost doporučuje recentně při zvýšení diastolického tlaku

nad 95 mm rtuti ve dvou po sobě jdoucích měřeních redukovat dávku cyklosporinu o 25 až 50 % nebo zahájit/upravit léčbu (5). Vhodné jsou beta-blokátory nebo blokátory kalciových kanálů nikoli však diltiazem, nicardipin a verapamil, protože tyto zvyšují plasmatické hladiny cyklosporinu (1, 6). Při přetrvávající elevaci TK je doporučen přerušit léčbu (5). K léčbě takto vzniklé hypertenze nejsou doporučovány ACE inhibitory (hyperkaliemie v kombinaci s CSA) a diuretika včetně spironolaktonu, lékem volby jsou blokátory kalciového kanálu (CCB) nebo beta blokátory(1). Z CCB je kontraindikován lercaidipin (není registrován v ČR), vhodné nejsou ani diltiazem, verapamil a nicardipin (interference s metabolismem CSA). Doporučené je podání nifedipinu, amlodipinu nebo isradipinu (1, 5, 6).

V našem souboru pacientů nebyl zjištěn signifikantní nárůst TK a to ani u pacientů s preexistující hypertenzí. Důvodem je jednak použití nižších dávek cyklosporinu, dále relativně krátký interval sledování změn TK a účinná léčba preexistující hypertenze. Měřen byl pouze 12 hodinový denní interval, proto nebylo možno posoudit změny krevního tlaku během noční periody a tím i event. narušení nočního poklesu TK.

Literatura:

1. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension. incidence, pathogenesis and management. Drug Safety 1999; 20:437-49.
2. Bennett WM, Porter GA. Cyclosporin-associated hypertension. Am J Med 1988; 85:131-3.
3. Yocum D, et al. Cyclosporine :Adverse effect and practical management. In : Cyclosporine. Clinical applications in autoimmune diseases, Mosby Wolfe 2000, Philadelphia (USA), p. 179-203

4. Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M, et al. US consensus guidelines for the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1176–1186.
5. Šedová L, Štolfa J, Horák P, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby RA. *Čes.Revmatol.*2009;7:4-9.
6. Pavelka K et al. Cyklosporin. In : Pavelka K, et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Grada, Praha 2005
7. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005;46:194–9.
8. Chung CP, Oeser A, Solus JF et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:756–63.
9. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167–72.
10. Williams B, Poulter NR, Brown MJ et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18:139–85
- 11 Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in nonrheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008;67:64–9

ZÁVĚRY PRO PRAXI

Farmakokinetika cyklosporinu A

Byl charakterizován pohyb cyklosporinu A v organismu u pacientů s revmatickou chorobou. Účelem tohoto sledování bylo přispět k informaci o farmakokinetice cyklosporinu v dávkování nižším než je používáno v transplantologii a u revmatických nemocných, což dosud nebylo popsáno v naší odborné literatuře.

Základní charakteristika, že C_{max} je dosažena za 1.5 hod. a poločas odpovídá 10 hod. koresponduje s klinicky používaným dávkovacím intervalem 2x denně a látka se obecně chová jako xenobiotikum.

Biologická dostupnost a vytvoření terapeutický hladin jsou podmínkou klinického účinku. Ten se u pacientů dostavil. Stanovením ploch pod křivkou plasmatických koncentrací byla kvantifikována přítomnost látky v organizmu. Nebyla tendence ke kumulaci látky během chronické léčby, neboť plochy AUC za chronického podávání nenarůstaly ve srovnání s plochou po první dávce a u některých pacientů byly dokonce menší.

Byla též řešena problematika metabolitů. Metabolity AM1 a AM4N vznikají v množství, které po opakovaném podávání nepřesahuje v případě AM1 AUC parentní látky a pro AM4N jednu desetinu při srovnání s parentní látkou. Ač je literárně prokázáno, že mají také imunosupresivní účinek, jejich podíl na terapeutickém účinku je zřejmě malý.

Je činěn též pokus, přispět k jednoduchému způsobu laboratorní kontroly léčby, jak se provádí v transplantologii. Z provedeného testu korelace aktuálních koncentrací („z jednoho vpichu“) s plochou AUC lze odvozovat, že doba vhodná k tomuto odběru je s poměrně širokým intervalem 2-4h po podání.

Celkově lze získaná data o farmakokinetice cyklosporinu podávaného v nízké dávce charakterizovat jako s velkou intra- a interindividuální variabilitou a lze usuzovat, že terapeutická odpověď není v úzké závislosti na množství přítomné látky v krvi. Naopak bylo ukázáno že u všech pacientů během opakovaného podávání byla látka po celý dávkovací interval v krvi přítomna. Absorpční profil naznačuje, že s hledem na míru absorpce se jako (statisticky nesignifikantně) výhodnější ukazuje mikronizovaná forma.

Klinická účinnost a snášenlivost :

Cyklosporin byl účinný v ovlivnění kloubní symptomatologie u podskupiny nemocných s revmatoidní artritidou. Během 3-měsíční léčby došlo k signifikantnímu poklesu bolestivých kloubů a CRP, počet oteklých kloubů

nebyl signifikantně ovlivněn. Při zhodnocení vlivu léčby cyklosporinem na hodnoty urey, kreatininu a kalia bylo statisticky signifikantně zvýšena pouze hodnota kreatininu, zvýšení urey nebylo statisticky významné, nedošlo k růstu kaliemie. Snášelnost terapie cyklosporinem byla v tomto smyslu dobrá. Ve sledovaném souboru nebyla též zjištěna statisticky významná korelace mezi terapií cyklosporinem a registrovanými změnami krevního tlaku po léčbě, byl zjištěn pouze trend k zvýšení diastolického krevního tlaku .

PŘÍLOHA č. 1:

TABULKY K TÉMATU I: SLEDOVÁNÍ ZÁKLADNÍCH FARMAKOKINETICKÝCH
PARAMETRŮ

Tabulka2

Pacienti léčeni cyklosporinem A,
základní charakteristika souboru

číslo pac.	iniciály	diagnóza	věk	pohlaví	váha	výška	CSA	CSA mg	MP mg
1	K-P	RA III	49	M	100	180	S-N	100	4
2	Š-H	RA I	30	F	55	161	Consupr	50	8
3	S-J	PM	51	F	76	168	Consupr	100	8
4	St-J	DM	44	M	80	178	Consupr	50	6
5	J-Č	SLE	36	M	98	187	Consupr	100	8
6	K-F	PsA	43	M	110	185	Consupr	100	16
7	K-J	RA III	58	M	88	183	Consupr	100	4.
8	M-E	RA II	45	F	72	157	S-N	50	4
9	V-S	RA II	41	F	70	170	S-N	100	8
10	Ha-J	RA II	35	F	62	170	Consupr	100	XX
11	S-H	RA III	53	F	70	167	S-N	100	8
12	S-Ja	SLE	51	F	60	176	Consupr	75	XX
13	N-A	RA III	54	F	95	164	S-N	100	8
14	K-E	RA III	55	F	68	169	S-N	100	16
15	H-T	AS	24	M	76	174	S-N	100	XX
16	N-M	RAII	57	F	67	160	S-N	100	.4
17	V-H	RA III	51	F	68	163	S-N	100	4
18	Hr-J	RA III	53	F	89	168	S-N	100	8
19	Sv-J	RA III	36	F	60	167	S-N	100	8
20	O-P	RA I	40	M	70	170	Consupr	100	16
21	F-V	RA II	62	F	46	164	Consupr	100	XX
22	Š-A	PsA	68	F	83	165	S-N	75	XX
23	K-O	SLE	33	F	58	158	S-N	100	8
24	Č-P	SpA	27	M	75	175	S-N	100	4
25	S-Kv	PsA	48	F	72	165	S-N	100	8
26	P-J	PsA	27	F	73	166	S-N	100	XX
27	B-J	SLE	58	F	60	153	S-N	100	XX
28	S-A	RA I	53	F	90	164	S-N	100	XX
29	K-K	RA I	76	F	77	164	S-N	100	8
30	V-D	RA III	57	F	60	162	S-N	100	4
31	O-J	SpA	40	M	75	185	S-N	100	8
32	Sch-J	RAIII	55	M	81	182	S-N	100	2
33	S-F	RA III	53	M	74	175	S-N	100	8
	Průměr	/počet	47,36	m:11	74,48	169,53	S-N:23	93,9	7,8
	SD	/počet	11,91	ž:22	13,87	8,61	Cons:10	15,11	3,7

Číslo pac.	inic.	diagn.	trvání on ostatní diagnózy	ostatní diagnózy	Kortikoidy/ mg	DMARDS	NSA	Antihypertenziva mg/den	ostatní terapie	
1	K-P	RA III	6	hypertenze, hyperurikémie, nadváha	MP 4 mg	XX	ano	fosinopril 20 mg	allopurinol 100mg	XX
2	Š-H	RA I	2	tromocytopenie, anémie	MP 8 mg	OH-chlorochin	ano	XX	XX	XX
3	S-J	PM	1	anémie, HLP	MP 8 mg	XX	XX	XX	ranitidin 150	XX
4	St-J	DM	2	hypertenze, hepatopatie	MP 6mg	XX	XX	felodipin 10 mg	pentoxifylin 200 mg	XX
5	J-Č	SLE	4	vaskulitis DK, hypertenze, psoriáza	MP 8 mg	XX	XX	enalapril 10 mg	ASA, naftidrofuryl 200 mg	Famotidin
6	K-F	PsA	10	hypertenze	MP 16 mg	SAS 500mg	ano	nitrendipin 10	XX	XX
7	K-J	RA III	5	hypertenze	MP 4 mg.	XX	ano	quinapril 10 mg, diuretikum	XX	XX
8	M-E	RA II	7	hypertenze	MP 4 mg	MTX 15 mg/tý	ano	acebutolol 400 mg	fluvastatin	XX
9	V-S	RA II	5	XX	MP 8 mg	XX	ano	XX	XX	XX
10	Ha-J	RA II	8	XX	XX	MTX 10 mg/tý	ano	XX	XX	XX
11	S-H	RA III	8	DM, hypothyreóza	MP 8 mg	SAS 100 mg	ano	XX	thyroxin, inzulin	Ranitidin
12	S-Ja	SLE	3	Hypertenze	XX	XX	ano	metoprolol 50 mg	XX	XX
13	N-A	RA III	7	HT, hyperurikémie, anémie	MP 8m	XX	ano	diuretikum, felodipin 20 mg	allopurinol 100	XX
14	K-E	RA III	10	HLP	MP16 mg	SAS 2000 mg	ano	XX	fluvastatin 80	omeprazol 10 mg
15	H-T	AS	1	XX	XX	MTX 7,5 mg/tý	ano	XX	omeprazol 10 mg	XX
16	N-M	RAII	10	HT, DM, CMP	MP .4 mg	OH-chlorochin	ano	fosinopril 20 mg, rilmenidin 1 mg	glibenclamid 1 mg	omeprazol 10 mg
17	V-H	RA III	5	XX	MP 4 mg	XX	ano	XX	XX	XX

Tabulka č. 3: Konkomitantní onemocnění, antihypertenzní léčba a další farmakoterapie v souboru sledovaných pacientů

Číslo pac.	inic.	trvání on ostatní diagn.		diagn.	ostatní diagnózy	Kortikoidy/ mg	DMARDS	NSA	Antihypertenziva mg/den	ostatní terapie	
		diagn.	diagnózy								
18	Hr-J	RA	24		Hypertenze	MP 8 mg	XX	ano	betaxolol 20 mg	XX	XX
19	Sv-J	RA III	13		hyperprolaktinemie, proteinurie	MP 8 mg	XX	ano	XX	XX	XX
20	O-P	RA I	2		Ne	MP 16mg	XX	ano	XX	ranitidin 150 mg	XX
21	F-V	RA II	10		anémie, osteoporóza,hypothyreóza	XX	LEF 10 mg/den	ano	XX	thyroxin	XX
22	Š-A	PsA	1		DM, HT, urik	XX	MTX 10 mg	ano	losartan 50 mg,ramipri,amlodipin	metformin 850mg	sertralin 100 mg
23	K-O	SLE	2		nefropatie	MP 8 mg	OH- chlorochin	ano	XX	XX	XX
24	Č-P	SpA	8		XX	MP4mg	SAS 1000 mg	XX	XX	XX	XX
25	S-Kv	PsA	5		HT, dyspepsie	MP 8 mg	XX	ano	lisinopril 10 mg	omeprazol 20	loratadin 10 mg
26	P-J	PsA	5		XX	XX	XX	ano	XX	tramadol 50 mg	XX
27	B-J	SLE	10		Ano	XX	XX	ano	amlodip 5 mg, telmisart.80 mg lisinopril 10 mg	omeprazol 20	XX
28	S-A	RA I	3		struma, Lyme, mastopatie	XX	XX	ano	XX	bromocriptin	XX
29	K-K	RA I	1		HT, DM,HLP, CMP, hypothyreóza	MP 8 mg	MTX 7,5 mg	ano	ramipril	PAD, simvastat, ASA	Tyroxin
30	V-D	RA III	10		osteoporóza	MP 4 mg	MTX10 mg	ano	XX	antiporotika	XX
31	O-J	SpA	2		XX	MP 8 mg	XX	ano	XX	lansoprazol	XX
32	Sch-J	RAIII	3		HLP,osteopenie, CHOPN	MP 2 mg	MTX 10 mg/tý	XX	XX	omeprazol 20 mg	Alendronat
33	S-F	RA III	1		Intersticiální plicní choroba	MP8	XX	ano	XX	omeprazol 20 mg	XX

Tabulka č. 3 (pokračování): Konkomitantní onemocnění, antihypertenzní léčba a další farmakoterapie v souboru sledovaných pacientů

Tabulka č.4:

Farmakokinetické parametry souboru (n=332), první podání CSA, interval 0-24

číslo pac.	iniciály	ka	ke	t1/2	Cmax	tmax	AUC	MRT	Vd	CI
		1/h	1/h	h	ng/ml	h	ng-hr/ml	h	ml/kg	ml/h/kg
1	K-P	1,22	0,03	24,53	143,20	3,00	1495,00	28,90	35,50	1,00
2	Š-H	0,46	0,17	3,99	64,40	2,00	295,60	6,00	35,50	6,10
3	S-J	0,94	0,24	2,95	548,00	1,50	2050,00	4,60	5,50	1,28
4	St-J	0,46	0,38	1,82	426,00	1,00	1299,00	3,70	2,50	0,96
5	J-Č	2,03	0,02	37,40	194,00	1,50	2174,00	43,90	76,00	1,41
6	K-F	0,26	0,12	5,75	87,00	4,00	694,00	9,20	21,70	2,62
7	K-J	0,12	0,14	5,09	245,00	1,00	950,00	7,80	14,00	1,91
8	M-E	0,37	0,30	2,30	317,00	1,00	847,00	3,60	5,40	1,64
9	V-S	0,50	0,30	2,30	88,00	1,00	594,00	5,90	12,00	3,61
10	Ha-J	1,56	0,17	4,00	127,00	1,50	484,00	4,20	28,80	4,99
11	S-H	0,39	0,41	1,70	387,00	0,50	925,00	3,40	5,70	2,32
12	S-Ja	0,14	0,19	3,59	289,00	1,00	882,00	5,10	12,20	2,36
13	N-A	1,23	0,03	21,60	456,00	1,50	1927,00	19,20	25,50	0,82
14	K-E	0,70	0,21	3,35	563,00	1,50	1531,00	4,00	7,00	1,44
15	H-T	0,01	0,16	4,27	242,00	1,50	630,50	4,20	25,70	4,17
16	N-M	0,34	0,04	16,75	1062,00	1,00	2934,00	9,20	18,40	0,76
17	V-H	0,99	0,07	10,10	478,00	1,00	2295,00	12,00	9,30	0,64
18	Hr-J	0,53	0,06	11,13	286,00	1,50	1218,00	9,50	14,80	0,92
19	Sv-J	0,39	0,03	21,40	441,00	1,00	2023,00	22,00	25,40	0,82
20	O-P	0,19	0,11	6,16	173,00	1,50	906,00	8,70	14,00	1,57
21	F-V	1,64	0,03	24,10	239,00	4,00	1775,00	24,50	42,60	1,22
22	Š-A	0,44	0,28	2,52	317,00	1,50	1190,00	5,20	2,80	0,76
23	K-O	0,52	0,16	4,27	235,00	1,00	554,00	4,40	19,20	3,10
24	Č-P	1,29	0,13	5,40	163,00	1,50	540,00	7,00	19,20	2,47
25	S-Kv	0,47	0,13	5,40	309,00	1,00	763,00	5,60	14,20	1,82
26	P-J	1,19	0,04	16,05	361,00	1,00	2173,00	19,50	14,60	0,63
27	B-J	0,26	0,02	28,90	334,00	1,50	1376,00	21,70	50,50	1,20
28	S-A	nezměřeno								
29	K-K	0,58	0,09	7,86	1320,00	1,50	4479,00	6,80	3,30	0,29
30	V-D	0,28	0,09	8,14	718,00	1,00	3563,00	6,90	5,50	0,47
31	O-J	0,77	0,05	15,20	1030,00	1,50	3447,00	10,80	8,50	0,39
32	Sch-J	1,07	0,09	7,38	1258,00	1,50	3327,00	5,40	4,00	0,37
33	S-F	1,27	0,07	10,50	1479,00	1,50	5882,00	8,70	3,50	0,23

Tabulka č.6:AUC tot. metabolitů AM1a AM4N: první podání

		AM1	AM4N
číslo pac.	iniciály	AUCtot (h/ng.ml)	AUCtot (h/ng.ml)
1	K-P	146,30	59,69
2	Š-H	969,53	85,55
3	S-J	1828,31	270,14
4	St-J	691,67	147,15
5	J-Č	91,25	72,96
6	K-F	87,25	71,06
7	K-J	117,06	34,05
8	M-E	187,91	231,08
9	V-S	125,73	45,36
10	Ha-J	136,30	245,43
11	S-H	64,30	149,82
12	S-Ja	139,48	82,73
13	N-A	77,74	73,45
14	K-E	167,79	101,37
15	H-T	424,27	355,29
16	N-M	245,62	215,46
17	V-H	630,21	76,05
18	Hr-J	106,85	102,68
19	Sv-J	199,69	34,30
20	O-P	115,99	8,56
21	F-V	7,18	5,05
22	Š-A	137,70	304,34
23	K-O	573,22	185,43
24	Č-P	731,42	244,91
25	S-Kv	275,66	158,32
26	P-J	283,75	331,00
27	B-J	595,88	376,64
28	S-A	nezměřeno	nezměřeno
29	K-K	485,31	151,58
30	V-D	3656,93	124,02
31	O-J	4834,83	90,36
32	Sch-J	1507,94	15,56
33	S-F	1483,03	47,74

Tabulka č. 8: Cyklosporin A-AUC0-12, první podání

číslo pac.	Iniciály	AUC0-0- 0,5	AUC 0,5-1	AUC1-1,5	AUC1,5-2	AUC2-3	AUC3-4	AUC4-5	AUC5-6	AUC6-8	AUC 0-12
		ng/ml.h	ng/ml.h	ng/ml.h	ng/ml.h	ng/ml.h	ng/ml.h	ng/ml.h	ng/ml.h	ng/ml.h	ng/ml.h
1	K-P	2,08	16,83	32,25	43,30	123,20	114,20	130,90	74,60	105,80	643,15
2	Š-H	1,45	5,83	18,43	30,15	43,30	28,20	59,00	34,70	39,60	260,65
3	S-J	1,43	96,23	232,00	264,08	392,25	226,05	284,30	191,00	227,80	1915,13
4	St-J	22,18	128,65	196,80	161,85	218,60	129,95	164,40	111,30	161,20	1294,93
5	J-Č	24,08	63,15	87,55	96,83	158,30	91,15	86,90	56,60	110,40	774,95
6	K-F	0,00	3,28	11,20	17,53	38,35	38,30	125,40	155,80	206,40	596,25
7	K-J	0,00	23,68	84,95	98,50	128,80	82,50	94,70	84,30	193,40	790,83
8	M-E	44,20	123,35	136,40	90,65	108,10	65,05	100,00	85,30	113,40	866,45
9	V-S	5,60	27,65	43,18	42,70	77,45	49,40	75,40	95,30	130,60	547,28
10	Ha-J	13,70	74,75	92,90	58,20	88,15	69,25	101,60	42,40	24,80	565,75
11	S-H	0,00	96,78	173,73	125,33	139,95	80,95	134,40	96,80	169,20	1017,13
12	S-Ja	19,10	91,33	125,43	89,70	114,95	65,25	86,70	79,70	115,60	787,75
13	N-A	14,85	99,15	198,33	207,43	246,45	93,05	112,30	73,40	107,20	1152,15
14	K-E	7,08	64,90	198,48	261,05	341,15	147,30	161,70	124,90	138,60	1445,15
15	H-T	2,28	16,18	74,38	107,68	151,35	85,05	76,90	29,30	31,20	574,30
16	N-M	38,70	304,33	503,55	371,10	372,00	188,35	230,20	148,00	217,60	2373,83

číslo pac.	Iniciály	AUC0-0- 0,5	AUC 0,5-1	AUC1-1,5	AUC1,5-2	AUC2-3	AUC3-4	AUC4-5	AUC5-6	AUC6-8	AUC 0-12
17	V-H	66,05	185,73	215,30	138,43	144,20	115,20	195,80	143,20	250,20	1454,10
18	Hr-J	29,68	99,83	141,65	121,70	151,00	80,35	97,00	74,90	113,00	909,10
19	Sv-J	21,75	132,08	191,08	132,65	155,45	89,15	117,60	82,70	163,40	1085,85
20	O-P	4,53	30,43	69,28	85,30	122,90	54,70	71,30	75,70	126,40	640,53
21	F-V	2,65	11,15	18,55	27,78	103,20	187,30	344,50	135,60	108,80	939,53
22	Š-A	10,68	89,48	158,03	129,30	146,20	91,45	142,00	100,50	152,40	1020,03
23	K-O	12,05	70,83	118,10	105,05	123,85	52,65	81,80	68,10	86,60	719,03
24	Č-P	2,45	26,35	64,68	75,10	86,60	26,35	28,30	33,30	72,60	415,73
25	S-Kv	0,00	20,48	97,68	126,68	150,65	81,90	93,80	69,50	111,60	752,28
26	P-J	29,30	119,68	164,23	125,05	142,40	74,50	123,60	103,10	192,80	1074,65
27	B-J	19,30	82,38	146,58	139,98	143,10	55,10	104,40	89,70	94,40	874,93
28	S-A										nezměřeno
29	K-K	3,20	330,00	656,78	583,15	728,45	354,35	420,50	235,30	304,00	3615,73
30	V-D	88,40	268,03	323,23	281,95	524,50	400,30	464,70	271,10	321,60	2943,80
31	O-J	3,30	134,63	388,95	421,83	505,95	308,55	390,90	210,50	240,60	2605,20
32	Sch-J	4,75	152,50	462,20	551,63	680,10	322,40	350,50	180,50	200,40	2904,98
33	S-F	38,60	408,38	674,93	502,05	613,05	329,80	342,40	206,90	249,20	3365,30

Tabulka č. 8: Cyklosporin A-AUC0-12, první podání (pokračování)

Metabolit AM1 AUC 0-6 a 0-12, první podání												
číslo pac.	Iniciály	AUC0-0,5	AUC0,5-1	AUC1,5-2	AUC2-3	AUC3-4	AUC4-5	AUC 5-6	AUC6-8	AUC8-12	AUC0-6	AUC0-12
1	K-P	0	0	0,5	5,5	24,8	40,75	28,05	19,9	28,8	99,6	247,9
2	Š-H	0	0	12,55	26,35	26,8	38,3	67,05	131,8	185	171,05	487,85
3	S-J	1,8	28,65	109,65	116,75	106,85	109,75	114,2	192	308,4	587,65	1088,05
4	St-J	7,65	19,2	66,45	74,45	83,4	124,3	102,15	96,7	132,322	477,6	706,622
5	J-Č	0	0,975	12,55	11,65	7,4	21,75	21,7	12,6	0	76,025	88,625
6	K-F	0	0	0	2,7	4,2	2,65	7,75	37,4	62,8	17,3	117,5
7	K-J	0	0,325	5,65	14,2	27,7	35,7	31,15	36,1	19,8	114,725	170,625
8	M-E	0,2	4,4	19,15	23,85	23,4	17,1	11,65	17,9411	29,8702	99,75	147,5613
9	V-S	7,725	21,25	40	29,85	28,8	15,4	5,95	14	84	148,975	246,975
10	Ha-J	1,475	2,5	28,45	34,25	19,5	18	10,9	5,8	1,2	115,075	122,075
11	S-H	0	3,075	21,75	34,6	30,35	20,65	15,85	16,3	21,4	126,275	163,975
12	S-Ja	0	2,925	17,3	22,4	19,15	12,3	5,05	6	8,2	79,125	93,325
13	N-A	0,925	2,875	10,15	23,3	28,15	18,6	12,9	18,2	29,4	96,9	144,5
14	K-E	8,425	16,85	53,7	104,2	143,75	144,95	78,9	47,1	61,8	550,775	659,675
15	H-T	0,125	0,925	7,5	16,4	28,7	33,55	24,4	34,2	51	111,6	196,8
16	N-M	1,55	11,575	67,2	101,6	102,15	99	78,95	108,2	158,8	462,025	729,025
17	V-H	0	4,9	29,45	29,35	22,1	18,1	9,35	9,4	6	113,25	128,65
18	Hr-J	0	5,75	35,75	61,9	63,05	32,55	11,6	13,7	17,438	210,6	241,738
19	Sv-J	0	0,775	22,1	46,45	40,05	23,05	10,15	4,624	7,676	142,575	154,875
20	O-P	0	0	0	1,4	3,85	3,05	1,1	1,85	3,17	9,4	14,42
21	F-V	0	0	0,75	2,2	1,9	3,2	5,2	9,8	17,8	13,25	40,85
22	Š-A	0	16,6	106,35	159,9	145,05	96,35	69,5	96,1	97,8	593,75	787,65
23	K-O	0	7,9	73,7	142,15	147,45	100,65	61,9	82,5	117,2	533,75	733,45
24	Č-P	1,175	3,3	21,65	48,65	49,9	30,9	25,65	39,2	38,4	181,225	258,825
25	S-Kv	0	1,6	12,75	25,35	30,55	30,9	24,7	35,6	54,6	125,85	216,05
26	P-J	1,3	14,35	99,95	141,5	118,35	79,25	43,85	65	115	498,55	678,55
27	B-J	2,6	7,75	41,35	77,4	83,2	62,9	40,9	64,8	88,8	316,1	469,7
28	S-A	Neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno		
29	K-K	0	35,475	410,55	589,5	445,15	380,75	348,7	569,5	940	2210,125	3719,625
30	V-D	19,875	58,65	302,3	641,45	797,45	616,85	435,5	842,7	1353,4	2872,075	5068,175
31	O-J	0	16,875	197,75	405,75	340,6	179,65	176,5	450,3	753	1317,125	2520,425
32	Sch-J	0	22,675	156,65	294,35	349,35	253,65	161,9	203,9	338,2	1238,575	1780,675
33	S-F	23,075	86,2	283,3	617,95	736,7	529,05	428,65	535	723,6	2704,925	3963,525

Tabulka č.10:

Tabulka č 11: Metabolit AM4N-AUC 0-6 a 0-12, první podání

číslo pac.	Iniciály	AUC0,5-1	AUC1-1,5	AUC1,5-2	AUC2-3	AUC3-4	AUC4-5	AUC5-6	AUC6-8	AUC8-12	AUC0-6	AUC0-12
1	K-P	0,00	1,88	4,03	2,93	4,55	4,65	7,50	6,10	9,60	25,5	41,23
2	Š-H	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,15	28,40	14,10	0,00	35,6	49,65
3	S-J	0,00	3,35	7,38	8,23	15,75	17,95	27,50	23,90	53,00	80,2	157,05
4	St-J	0,00	5,50	9,13	8,48	22,40	29,00	40,10	19,00	39,10	114,6	172,70
5	J-Č	0,95	0,95	0,48	2,50	8,01	7,73	18,15	13,70	10,60	38,8	63,06
6	K-F	0,00	0,00	0,00	1,18	3,55	2,00	5,20	10,30	14,20	11,9	36,43
7	K-J	0,00	1,60	7,78	12,63	25,55	17,90	33,10	41,90	62,00	98,6	202,45
8	M-E	0,53	2,68	4,25	3,25	4,85	4,10	7,40	9,28	16,93	27,1	53,26
9	V-S	4,23	11,13	13,33	12,80	25,50	26,25	58,70	61,90	106,20	151,9	320,03
10	Ha-J	4,15	10,54	8,91	5,13	13,20	17,60	42,20	45,70	62,80	101,7	210,23
11	S-H	0,00	2,63	6,59	5,11	6,45	8,65	14,30	14,30	28,40	43,7	86,42
12	S-Ja	0,00	2,48	5,98	6,38	11,95	11,25	15,80	12,20	26,00	53,8	92,03
13	N-A	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno		
14	K-E	1,58	3,33	4,38	4,83	8,55	9,25	17,10	16,20	36,40	49,0	101,60
15	H-T	2,25	5,43	8,48	10,13	20,15	17,65	25,60	28,00	65,00	89,7	182,68
16	N-M	1,68	8,13	12,28	12,68	23,30	14,70	23,90	29,90	45,00	96,7	171,55
17	V-H	0,00	1,10	6,20	8,85	11,70	7,75	13,80	10,60	13,26	49,4	73,26

Tabulka č 11: Metabolit AM4N-AUC 0-6 a 0-12, první podání (pokračování)

číslo pac.	Iniciály	AUC0,5-1	AUC1-1,5	AUC1,5-2	AUC2-3	AUC3-4	AUC4-5	AUC5-6	AUC6-8	AUC8-12	AUC0-6	AUC0-12
18	Hr-J	0,00	2,03	3,55	2,40	3,46	2,71	4,06	6,36	15,00	18,2	39,56
19	Sv-J	0,00	0,13	2,73	3,68	2,65	2,10	5,50	3,30	3,40	16,8	23,48
20	O-P	0,00	0,00	0,00	0,93	2,25	0,70	1,22	1,02	1,36	5,1	7,47
21	F-V	0,00	0,00	0,78	1,23	2,70	3,52	6,87	7,42	8,36	15,1	30,86
22	Š-A	0,00	5,95	12,55	12,68	23,25	24,60	42,30	27,80	57,80	121,3	206,93
23	K-O	0,00	6,65	13,03	12,18	21,80	20,50	29,80	21,60	33,60	104,0	159,15
24	Č-P	3,95	13,23	22,10	25,23	38,15	23,25	44,20	58,70	94,00	170,1	322,80
25	S-Kv	0,00	4,20	9,35	11,85	20,70	11,00	20,40	22,30	38,40	77,5	138,20
26	P-J	3,25	13,13	23,15	21,35	28,20	22,65	42,50	49,50	113,60	154,2	317,33
27	B-J	3,65	7,43	12,70	19,15	40,65	32,55	41,20	47,00	102,00	157,3	306,33
28	S-A	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno	neměřeno		
29	K-K	0	2,25	4,75	4,75	10	11,15	9,35	20,1	25,2	42,25	87,55
30	V-D	1,525	3,1	4,7	6,875	13,6	12,5	10,05	19,2	22,6	52,35	94,15
31	O-J	0	0,325	3,625	5,85	8,35	6	6,8	18,15	18	30,95	67,1
32	Sch-J	0	0,45	1,475	1,825	3,05	1,75	1,05	3,45	1,6	9,6	14,65
33	S-F	0,175	2,175	4,3	4,4	6,25	4,95	5,15	11,85	13	27,4	52,25

Tabulka č:14

CSA -AUC0-6 a AUC 0-12, opakované podání											
iniciály	AUC0,5-1	AUC1-1,5	AUC1,5-2	AUC2-3	AUC3-4	AUC4-5	AUC5-6	AUC6-8	AUC8-12	AUC 0-6	AUC 0-12
	ng/ml.hod	ng/ml.hod	ng/ml.hod	ng/ml.hod	ng/ml.hod	ng/ml.hod	ng/ml.hod	ng/ml.hod	ng/ml.hod	ng/ml.hod	ng/ml.hod
Sv-J	86,125	148,000	182,775	156,625	215,300	157,800	295,800	223,900	286,800	1242,425	1753,125
S-vJ	52,325	58,875	82,675	102,650	180,500	101,200	133,400	107,000	154,800	711,625	973,425
K-J	31,475	33,200	38,750	73,150	196,600	194,600	290,400	172,800	225,600	858,175	1256,575
V-S	17,500	83,325	142,775	113,475	129,400	73,350	113,600	82,100	110,600	673,425	866,125
Ha-J	3,350	56,575	122,950	117,250	163,150	95,300	101,500	71,900	96,800	660,075	828,775
S-A	84,325	122,025	249,425	481,975	997,050	648,250	835,300	451,200	607,600	3418,350	4477,150
K-K	55,500	449,275	714,475	545,800	724,300	427,700	499,000	264,600	349,200	3416,050	4029,850
V-D	58,300	259,125	451,325	430,450	620,600	416,100	518,100	268,300	361,200	2754,000	3383,500
O-J	52,625	121,525	381,675	555,700	788,450	403,650	469,700	245,700	330,800	2773,325	3349,825
Sch-J	21,200	203,825	217,675	275,100	710,200	359,500	409,900	211,700	285,000	2197,400	2694,100
S-F	37,025	315,500	590,725	521,150	637,200	316,100	349,400	189,900	255,800	2767,100	3212,800

Tabulka č: 17

Metabolit AM-1: AUC 0-6 , opakované podání (ng/ml.h)									
číslo	iniciály	AUC0,5-1	AUC1-1,5	AUC1,5-2	AUC1-3	AUC3-4	AUC4-5	AUC5-6	AUC0-6
19	Sv-J	25,15	34,9	38,425	35,575	72,3	73,05	128,8	408,20
19	Sv-J	10,1	14,825	16,4	20,35	54,65	50,65	71	237,98
7	K-J	46,05	34,925	30,975	40,225	124,35	180,8	352,2	809,53
9	V-S	2,65	5,9	14,025	17,325	30,25	23	28	121,15
10	Ha-J	1,325	3,275	10	14,525	30,85	26,55	27,4	113,93
28	S-A	170,825	166,65	219,625	347,925	857,45	963,75	1943	4669,23
29	K-K	41,125	76,9	129,875	149,55	426,2	477,4	553,4	1854,45
30	V-D	115,3	206,95	373,875	522,425	1178,4	929,9	1182	4508,85
31	O-J	70,075	80,75	84,4	143,525	366,4	332,65	446,3	1524,10
32	Sch-J	34,05	53,425	98,15	169,375	347,6	252,7	380,5	1335,80
33	S-F	48,15	85,3	150,8	230,55	404,9	275,55	406,9	1602,15

Tabulka č.18

AM4N opakované podání (ng/ml.h)									
číslo	iniciály	AUC0-0,5	AUC1-1,5	AUC1,5-2	AUC2-3	AUC3-4	AUC4-5	AUC5-6	AUC0-6
19	Sv-J	6,65	6,85	5,48	6,30	12,40	8,75	15,50	61,93
19	Sv-J	6,15	5,55	3,45	3,53	5,05	4,55	8,40	36,68
7	K-J	5,13	3,35	3,43	4,40	9,35	9,90	20,20	55,75
9	V-S	3,70	2,10	4,78	8,23	9,75	3,40	9,40	41,35
10	Ha-J	3,80	1,78	2,08	3,33	5,35	5,15	13,00	34,48
29	K-K	0,00	1,18	2,48	2,40	4,25	3,20	3,50	17,00
30	V-D	1,43	3,38	5,88	6,30	11,40	10,20	12,90	51,48
31	O-J	0,10	0,43	0,93	2,25	4,80	2,90	3,60	15,00
32	Sch-J	0,00	0,58	1,25	1,80	3,75	1,90	1,10	10,38
33	S-F	0,08	0,60	1,88	2,45	4,25	3,10	3,00	15,35

PŘÍLOHA Č. 2:

Curriculum Vitae

MUDr. David Suchý

Narodil jsem se 7.12. 1970 v Plzni, kde jsem absolvoval základní vzdělání a výuku gymnáziu, ukončenou maturitou na jaře 1989. Následně jsem byl přijat k vysokoškolskému studiu (všeobecné lékařství) na Lékařskou fakultu University Karlovy v Plzni (LFUK).

Studium na LFUK jsem ukončil a promoval na jaře 1995 a v tomto roce jsem nastoupil jako sekundární lékař na Oddělení klinické farmakologie Fakultní nemocnice v Plzni.

Atestaci z vnitřního lékařství jsem složil v dubnu 1998.

Atestaci v oboru klinické farmakologie následovala v listopadu 2001, klinická revmatologie v červnu 2005.

Postgraduální doktorské studium, obor farmakologie: Universita Palackého Olomouc.

Jsem členem výboru České společnosti pro klinickou farmakologii(ČSKF) a České revmatologické společnosti, kde jsem členem přípravné skupiny pro tvorku doporučených postupů v léčbě revmatoidní artritidy (publikace) a skupiny pro systémovou sklerodermii. Aktivně se účastním odborného života uvedených společností v rámci přednášek na celostátních kongresech, přípravy doporučených postupů (RA, sklerodermie) a publikační činnosti.

PUBLIKAČNÍ A PŘEDNÁŠKOVÁ ČINNOST:

a) Původní vědecké publikace in extenso , uveřejněné v časopisech s IF

Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1285-1289.

Impakt faktor: 7.188

Ošlejšková L, Grigorian M, Hulejová H, Vencovský J, Pavelka K, Klingelhöfer J, Gay S, Neidhart M, Brabcová H, Suchý D, Šenolt L, Metastasis-inducing S100A4 protein is associated with the disease activity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48 (12): 1590-4, Epub 2009

Impakt faktor: 4.136

Pikner R, Suchý D, Zítková J, Brabcová H, Beranová M, Kormunda S. Automatizované stanovení protilátek proti cyklickému citrulinovému peptidu na analyzátoru AxSYM. *Chem listy* 102;2008: 997-1002

Impakt faktor 0,593 (JCR 2008)

Šenolt L, Hulejová H, Filková M, Brabcová H, Suchý D, Gay S, Müller Landner U, Haluzík M. Adipocytokines are not modulated in rheumatoid arthritis after TNF-alfa inhibition.

Arthritis Research & Therapy MS ID 98556224732011805 Impakt faktor 4,49

Přehledné/souborné vědecké práce v recenzovaných vědeckých časopisech.

Suchý D, Grundmann M. Cyklosporin A: farmakokinetika, monitorování a jeho použití v revmatologii. *Klin Farmakol Farm.* 2009;23(4):162-165

Suchý D, Komzáková I, Grundmann M. Základní charakteristiky vybraných imunosupresiv. *Klin Farmakol Farm* 2004;18:90-95

Suchý D, Mayer O. Biologická léčba revmatoidní artritidy. *Klin Farmakol Farm* 2005;19:142-145

Bečvář R, Vencovský J, Němec P, Suchý D, Procházková P, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2007; 2: 59-63:

Mayer O, Suchý D. Adalimumab. *Remedia* 2005; 15:3-10

Hirmerová J, Suchý D, Mádr T. Dlouhotrvající léková interakce warfarinu s amiodaronem. *Čas. Lék. Čes.* 2003; 142: .39-43

Suchý D, Brabcová H. Současný pohled na léčbu revmatických onemocnění meloxicamem. *Prakt.Lék* 2003; 83(8) 457-461

Suchý D, Hirmerová J. Postavení blokátorů kalciového kanálu v kardiovaskulární terapii. *Kardioforum* 2003;4:31-38

Suchý D, Poklopová Z. Lékové interakce warfarinu s kardiovaskulárními léky. *Kin Farmakol. Farm* 2005;1:40-42
Reprint. *Int .medicína pro praxi*. 2005;3;123-127

Suchý D. Kardiovaskulární riziko spojené s užíváním nesteroidních antirevmatik. *Medicina po promoci* 2005; 6:104-107

Suchý D, Hora M, Finek J. Vývoj a klinické hodnocení nových léčiv: *Ces Urol* 2009; 13(2): 141–148

f) Publikovaná abstrakta:

Suchý D. TDM cyklosporinu u revmatologických pacientů
Symposium klinické farmakologie: Nové poznatky v klinické farmakologii
25. 9.2009 Ostrava. Sborník přednášek.
Editor : Grundmann M. ISBN:978-80-7368-672-7

Suchý D. Hypertenze a léčiva používaná v revmatologii. IX Česká konference klinické farmakologie Rožnov p. Radhoštěm 18.10-20.10.2007, Sborník přednášek.
Editor: Grundmann M. ISBN:978-80-7368-333-7

Suchý D. Current treatment of rheumatoid arthritis. *Biomed Pap* 2007; 151(suppl 1)

Suchý D. Farmakoterapie ve stáří. VIII celostátní konference sekundární osteoporóza: Plzeň 18.4.2008 - 19.4.2008 ISBN:978-80-903335-9-8

Suchý D. Cyklosporin v léčbě revmatických onemocnění. 52 Výroční sjezd českých a slovenských revmatologů. Praha, 7/5 2008.

Suchý D. Léky vyvolané autoimunitní onemocnění X. pracovní konference klinické farmakologie, Rožnov pod Radhoštěm 16.-18/10.2008
Editor: Grundmann M. ISBN:978-80-7368-511-9

Suchý D, Jeremiáš P. Problematika hypertenze u revmatických onemocnění: výsledky vlastního pozorování. X pracovní konference klinické farmakologie, Rožnov pod Radhoštěm 16.-18/10 2008
Editor: Grundmann M. ISBN:978-80-7368-511-9

Suchý D. Postavení leflunomidu v doporučení odborných společností ve světě a u nás. Třeboňské revmatologické dny 2009. *Čes revmatol* 2008;16:42

Suchý D. Dlouhodobá účinnost a bezpečnost abataceptu. Jáchymovské revmatologické dny 9-11.12.2009 Sborník abstrakt (elektronicky) ISBN 978-80-254-6041-2

Přednášky/Postery.

Suchý D. TDM cyklosporinu u revmatologických pacientů
Symposium klinické farmakologie: Nové poznatky v klinické farmakologii
25. 9.2009 Ostrava, Clarion Congress Hotel

Suchý D. Cyklosporin A-update. Slapské revmatologické sympozium. Měříň. 20. 5.2007

Procházková L, Suchý D. Cyklosporin A v léčbě závažných revmatických onemocnění. 50 výroční sjezd českých a slovenských revmatologů. Zlín 20-23 září 2006

Suchý D. Cyklosporin v léčbě revmatických onemocnění. 52 Výroční sjezd českých a slovenských revmatologů. Praha, 7/5 2008. Kongresové centrum hotel Diplomat

The influence of cyclosporine: on the treatment of blood pressure and some biomarkers in patients with rheumatic diseases: Suchý D, Grundmann M, Mayer O. 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Abstract 001/poster 29/08/2007, Amsterdam, RAI Congress Centre

Poster: Monitorování hodnot homocysteinu u revmatologických pacientů. Suchý D, Brabcová H, Hromádka M. Liberec, kongresové centrum Babylon, 2-3.10.2003 Kongres ČRS.

Nežádoucí účinky nesteroidních antirevmatik. Suchý D, Brabcová H. Třeboňské revmatologické dny 15-17.1.2002 Lázně Aurora, Třeboň

Suchý D., Brabcová H. Leflunomid v léčbě revmatologických onemocnění I-Česko-Slovenská konference klinické farmakologie Rožnov p.R. 16-18.10.2003

Suchý D., Mayer O. Adalimumab v léčbě revmatoidní artritidy. II-česko-Slovenská konference klinické farmakologie Č. Budějovice 8-10.9.2004

Suchý D. Bezpečnostní profil meloxicamu. Klinická konference Revmatol. Ústavu Praha 20.10.2005.

Suchý D. Postavení leflunomidu v léčbě revmatoidní a psoriatické artritidy. 50 výroční sjezd českých a slovenských revmatologů. Zlín 20-23 září 2006

Suchý D. Léčebné schéma bolestí zad. 50 výroční sjezd českých a slovenských revmatologů. Zlín 20-23 září 2006

Suchý D. Farmakokinetika a mechanismus účinku methotrexatu. Třeboňské revmatologické dny 1/ 2007.

Brabcová H, Suchý D. Vliv podávání anti TNF α terapie na hladiny vybraných biomarkerů a aktivitu onemocnění u pacientů s revmatoidní artritidou. Třeboňské revmatologické dny 1/ 2007.

Suchý D. Současná léčba revmatoidní aritidy. 57 farmakologické dny, Olomouc 10.9.2007

Suchý D. Hypertenze a revmatická onemocnění. IX Pracovní konference klinické farmakologie. Rožnov pod Radhoštěm 10/2007

Suchý D. Diagnostická hodnota anti CCP protilátek v souboru našich pacientů. Jáchymovské revmatologické dny 14.12/2007

Suchý D. Otázky compliance a adherence u různých forem podání biologické léčby
Jáchymovské revmatologické dny .Sanatorium Běhounek 13.12/2007

Suchý D. Možnosti leflunomidu v léčbě časně RA. Jáchymovské revmatologické
dny.11.12/2007

Suchý D. Farmakoterapie ve stáří. VIII Celostátní konference sekundární osteoporóza:
Plzeň Parkhotel 18.4.2008 - 19.4.2008

Suchý D. Léky vyvolané autoimunitní onemocnění X. pracovní konference klinické
farmakologie, Rožnov pod Radhoštěm 16.-18.2008

Suchý D, Jeremiáš P. Problematika hypertenze u revmatických onemocnění: výsledky
vlastního pozorování. X pracovní konference klinické farmakologie, Rožnov pod
Radhoštěm 16.-18. 2008

Suchý D. Postavení leflunomidu v doporučení odborných společností ve světě a u nás.
Třeboňské revmatologické dny 2009.Lázně aurora, Třeboň 7-9 leden 2009

Suchý D. Dlouhodobá účinnost a bezpečnost abataceptu. Jáchymovské revmatologické dny.
Sanatorium Běhounek, 9-11.12.2009

Suchý D, Jeremiáš P. Kvalita péče v revmatologii. Konference klinické farmakologie,
Bratislava 2-3. listopadu 2004

Suchý D. Bezpečnostní profil meloxicamu (poster) Konference klin.farmakologie. Nitra, 1-
3.11.2005

Šenolt L, Ošlejšková L, Hulejová H, Neidhart M, Gay S, Brabcová H, Suchý D, Lukanidin
E, Grigorian M. Poster SAT 62: Divergent modulation of S100 proteins in rheumatoid
arthritis patients treated with the TNF-alpha inhibitor adalimumab. Abstract/Poster
Kongres Evropské ligy proti revmatismu EULAR 2008.

Grundmann M., Dedík L., Ďurišová M., Suchý D., Komzáková I., Brozmanová H.:
Modeling Behavior of Cyclosporine A and its Metabolites M17, M21.
Poster: 8th Congress of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring &
Clinical Toxicology Basel, Švýcarsko, 9/2003

Appelboom T, Mann H, Senolt L, Suchy D, Nemeč P, Rolova J, Matucci Cerinic M
Preliminary Results of a Phase I Clinical Trial of Intra-Articular Administration of
ARG098, a Novel Anti-Fas IgM Mab, in RA
Presentation Number: 421
ACR Meeting, Philadelphia, Sunday, October 18, 2009:

Ostatní publikace:

Suchý D, Pavelka K. Cyklosporin v léčbě revmatoidní artritidy a psoriatické artropatie: Farmakoterapie 2007;2: 279-283

Suchý D, Pavelka K. Cyklosporin v léčbě revmatoidní artritidy. Sborník Cyklosporin v léčbě autoimunitních onemocnění Novartis 5/2009. (vydáno jako separátní výtisk časopisu Farmakoterapie)

Suchý D.: Revmatoidní artritida-diagnóza a léčba. Interní medicína pro praxi 2003; (7) 342-347

Mayer O, Suchý D. Jak souvisí farmakodynamika a farmakokinetika sartanů s jejich klinickým účinkem? Kap kardiol 2004;6(2):60-64

Suchý D. Mab Campath (Alemtuzumab)-vlastnosti, účinnost a způsob podávání. Schering s.r.o. Praha 2004.

Suchý D, Poklopová Z. Lékové interakce warfarinu s kardiovaskulárními léky. Klin Farmakol. Farm 2005;1:40-42
Reprint. Int .medicína pro praxi. 2005;3;123-127

Suchý D. Nesteroidni antirevmatika v praxi. Causa-subita 2005;7:257-260

Suchý D, Drhová I. Low Back pain a léčba meloxicamem. Causa subita Číslo: 3 Ročník: 9: 2006

Suchý D, Poklopová Z. Lékové interakce warfarinu s běžně používanými léky a potravinovými doplňky. Prakt. Lékáren. 2006; 6:268-270

Suchý D, Pavelka K. Hydroxychlorochin a jeho postavení ve farmakoterapii revmatických onemocnění. Farmakoterapie 2007;1:77-82

Suchý D. Možnosti leflunomidu v léčbě časně revmatoidní artritidy. Farmakoterapie 2007;6: 629-635

Suchý D. Mechanizmy účinku frekventně používaných léčiv a jejich terapeutická hodnota – myorelaxancia . Prakt. lékáren., 2007; 5:219-220

Suchý D. Algoritmus léčby revmatoidní artritidy. Interní Med. 2007; 9 (7-8): 358–361

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem disertační práci s názvem „*Farmakokinetika cyklosporinu u revmatologických nemocných*“ vykonal samostatně a že jsem uvedl veškerou použitou literaturu a jiné prameny, které jsem použil pro zpracování disertační práce .

V Plzni dne 14.1.2010

MUDr.David Suchý