

547.964.4:615

SOUČASNÉ POZNATKY O CYKLOSPORINU A

Gabriela KREJČOVÁ, Josef HERINK

Katedra toxikologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

Souhrn

Článek stručně shrnuje současné poznatky o cyklosporinu A, jeho farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech, o jeho účincích ve vztahu k orgánům, tkáním, buňkám i transmembránovým přenosům. Rovněž je zde pojednáno o vlivu cyklosporinu A na jiné látky či léčiva. Vzhledem k jeho vlastnostem můžeme předpokládat širší upotřebení této látky v civilní i vojenské medicíně, než je tomu dosud.

Klíčová slova: Cyklosporin A; Hematoencefalická bariéra; Farmakokinetika; Farmakodynamika.

Current Knowledge about Cyclosporine A

Summary

This article briefly summarizes current knowledge about cyclosporine A, its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, its effects on organs, tissues, cells as well as its transmembrane transmissions. It also deals with the influence of cyclosporine A on other substances or drugs. Owing to its properties, we can suppose that there will be an increased use of this drug in civilian as well as military medicine than there is at the present time.

Key words: Cyclosporine A; Blood-brain barrier; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics.

Úvod

Cyklosporin A (CSA) – cyklický polypeptid ($C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$) o molekulové hmotnosti 1203 – byl objeven Borelem v roce 1976 (6). Představuje první přírodní látku se selektivním imunosupresivním účinkem. Mimo cyklosporinu A byly izolovány ještě jiné typy přírodních cyklosporinů, a to cyklosporin C, D, G a M, které zatím nejsou běžně léčebně využívány.

CSA byl původně izolován z vláknitých hub *Tolypocladium inflatum* a *Cylindrocarpon lucidum*. Cyklosporiny však produkují i jiné druhy hub, např. *Tolypocladium (T.) geodes*, *T. nubicola*, *T. tundrense*, *T. terricola* a *T. cylindrosporum*, dále houby rodů *Acremonium*, *Isaria*, *Paecilomyces*, *Fusarium*, *Verticillium* atd. (32)

Farmakokinetické a farmakodynamické údaje

Základní farmakokinetické a farmakodynamické údaje jsou zachyceny v tabulce 1. Farmakokinetické parametry CSA nejsou optimální. Jeho biologická dostupnost po perorálním podání je velmi variabilní, což je způsobeno zejména nestandardní

absorpcí léčiva. Vstřebávání CSA je podmíněno řadou faktorů, mezi něž patří zejména délka tenkého střeva – hlavně pak jeho horní části –, kde probíhá maximum absorpce, dále střevní motilita, náplň žaludku, činnost jater, žlučových kyselin a ledvin. Absorpce může být mimo jiné ovlivněna i obsahem tuku ve stravě, kterou nemocný léčený CSA požívá.

Tabulka 1

Farmakokinetické a farmakodynamické údaje (20)

Perorální biologická dostupnost ⁽¹⁾ (%)	23±7
Exkrece močí (%)	<1
Vazba na plazmatické bílkoviny (%)	93±2
Clearance ⁽²⁾ (ml/min)	410±70
Distribuční objem (l)	85±15
Biologický poločas ⁽³⁾ (h)	5,6±2
Účinná koncentrace	100–400 ng/ml
Toxické koncentrace	>400 ng/ml

⁽¹⁾ Značně kolísá

⁽²⁾ U průměrné osoby s tělesnou hmotností 70 kg

⁽³⁾ Jindy uváděno 19 hodin (38)

CSA může být aplikován v perorální, parenterální i lokální formě. Nejčastěji je podáván perorálně ve formě suspenze nebo kapslí, je možno jej uží-

vat i ve formě masti. Intravenózní aplikace je vyhrazena zejména k zahájení imunosupresivní terapie po provedených transplantacích a rovněž u těch nemocných, u nichž není absorpce v gastrointestinálním traktu spolehlivá. Intravenózní způsob podání je výrazně rizikovější z hlediska četnosti a hlavně závažnosti nežádoucích, případně i toxických účinků léčiva (32).

Aby bylo docíleno přijatelné absorpce této lipofilní látky, která je ve vodě prakticky nerozpustná (cca $\mu\text{g/ml}$ u tetragonální krystalické modifikace), jsou k tomuto účelu připravovány disperzní léčivé přípravky. Disperzní formu představují emulze připravované ad hoc přidáním samoemulgujících olejových roztoků Sandimmun nebo Consupren, v případě měkkých želatinových tobolek spontánní emulgací jejich náplně v gastrointestinálním traktu.

Pro perorální aplikaci experimentálním zvířatům je možné docílit vyšší rozpustnosti CSA použitím olivového oleje. V jednom ml olivového oleje se rozpustí 25 mg CSA. Zcela nevhodné je pro tento účel použití polyetylen glykolu nebo syntetických triglycerolů (32).

Fyzikálně-chemické vlastnosti vzniklé emulze ovlivňují farmakokinetické parametry při orálním podání. Vyplývá to ze srovnání dvou komerčně dostupných roztoků Sandimmun a Consupren obsahujících 100 mg CSA/ml. Tyto přípravky se vzájemně liší hodnotou hydrofilní/lipofilní rovnováhy (HLR) použitých emulgátorů, a tudíž i typem emulze vpravované do organismu. Sandimmun obsahující emulgátor s HLR 3,5 vytváří typ emulze voda/olej (v/o), zatímco consupren obsahující emulgátor s HLR 11,3 vytváří emulzi opačného typu olej/voda (o/v). Biologická dostupnost CSA u dobrovolníků po jednorázovém orálním podání je u emulze typu o/v ve srovnání s v/o vyšší 1,4krát až 1,55krát (31).

Intracelulární akumulace CSA je spojena s rychlou tvorbou komplexu CSA-protein v cytozolu. Vzniklý komplex je alespoň z části zodpovědný za rychlý vzestup celkového CSA uvnitř buněk. V důsledku toho dochází k rychlé akumulaci cytozolového CSA, a to jak ve vázané, tak ve volné formě, za současného vymizení látky z extracelulárního prostoru. Takto lze vysvětlit intenzivní průnik CSA do orgánů a tkání (8).

Účinek cyklosporinu A

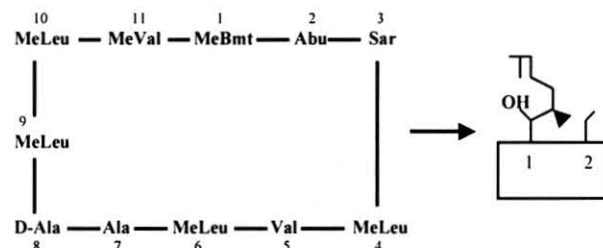
CSA zvyšuje transport některých léčiv přes hematoencefalickou bariéru pozměněním funkce P-glykoproteinu bez ovlivnění jejich regionální distribuce v mozku (7). P-glykoprotein (170-kDa) patří mezi transmembránové proteiny a může být příči-

nou multirezistence tkání, včetně tkáně mozkové, k lékům (14). P-glykoprotein je zřejmě v úzkém vztahu k zonulae occludentae (těsné spoje). Nachází se ve velkém množství v mnohých tkáních, např. v endotelových buňkách kapilár hematoencefalické bariéry. Tyto kapiláry významně regulují pohyb látek z krevního řečiště do mozku. P-glykoprotein zvyšuje rezistenci endotelové tkáně kapilár vůči lékům a tím blokuje jejich vstup do mozkové tkáně. CSA a jeho deriváty (PSC 833) jsou schopné inhibovat výše uvedený proces (19). P-glykoprotein rovněž snižuje absorpci léků z gastrointestinálního traktu a zvyšuje eliminaci léků žlučí a močí. Na druhé straně bylo prokázáno, že P-glykoprotein transportuje CSA (13).

Efekt CSA na P-glykoprotein spočívá především v inhibici jeho ATPázové aktivity. Interakce cyklosporinu A s ATPázou P-glykoproteinu má za následek alternativní nebo dodatečnou modulaci jeho funkce (36).

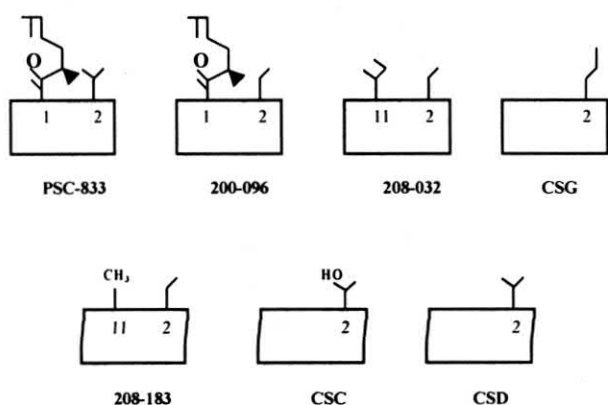
Schopnost ovlivnění funkce P-glykoproteinu nebyla sledována jen u samotného CSA, ale i u jeho analogů. Oxidace hydroxylové skupiny v pozici 1 CSA (200-096), cyklosporinu G (215-834) nebo cyklosporinu D (PSC-833) zvyšuje inhibiční potenci analogů CSA ve vztahu k P-glykoproteinu. Analogy CSA (208-032, 208-183) s modifikací v pozici 11 si uchovaly svou schopnost inhibovat P-glykoprotein, zatímco analogy modifikované v pozici 2 (cyklosporin C a cyklosporin D) svou inhibiční schopnost ztratily. Inhibiční aktivity analogů CSA byly rovněž srovnávány s inhibiční aktivitou derivátů odvozených od cyklosporinu G. Ze všech testovaných molekul byly PSC-833 a 280-446 nejsilnějšími inhibitory. Získané výsledky potvrdily význam modifikace CSA analogů v pozici 1 a 2 jako zásadní pro jejich interakci s P-glykoproteinem a také potvrdily, že některé metabolity CSA si mohou zachovat část inhibiční aktivity mateřské látky (4) – viz obr. 1 a 2.

Příznivé účinky CSA na zvýšenou akumulaci některých léčiv v cytozolu uvádějí i další autoři (27).



(MeBmt... 4-[(E)-2-butenyl]-4,4N-trimethyl-L-threonin, Abu... L-aminomáselná kyselina, Sar... sarkosin, MeLeu... N-methylleucin, Val... L-valin, Ala... L-alanin, D-Ala... D-alanin, MeVal... N-methylvalin)

Obr. 1: Schematická znázornění cyklosporinu A (4)



Obr. 2: Schematická znázornění analogů cyklosporinu A (4)

CSA je schopen redukovat aktivitu Na^+/K^+ -ATPázy (5) a může stimulovat kotransportní aktivitu $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{Cl}^-$ iontů (37).

Pomocí depolarizačních fluorescenčních studií byl prokázán fluidizační efekt CSA na buněčné membrány, který obecně ovlivňuje jejich propustnost ve smyslu zvýšení. Bylo prokázáno, že CSA dramaticky zvyšuje permeabilitu buněčných membrán pro Na^+ a Ca^{2+} ionty, která může mít přímý dopad na jejich výměnu mezi extracelulárním a intracelulárním prostředím (12).

CSA snižuje potenciály zprostředkované NMDA receptory a LTP, nikoli ovšem depotenciace v hipokampu (28). LTP (long-term potentiation – dlouhodobá potenciace) je termín označující lokální potenciálové změny příslušné neuronální sítě (obvykle v hipokampu), ke kterým dochází po vysokofrekvenční elektrické stimulaci (22). Hipokampální depotenciace je pak zvratem LTP, kterého lze dosáhnout nízkofrekvenční stimulací (25).

CSA patří mezi inhibitory kalcineurinu (Ca^{2+} /calmodulinem regulovaná proteinfosfatázy) (1). Biologická role kalcineurinu je rozmanitá – od regulace iontových kanálů buněčných membrán (23) přes genovou transkripci až po inhibiční účinek na neuronální aktivitu. Inhibice kalcineurinu vede také k oslabení buněčné imunitní odpovědi (21).

CSA má protektivní účinky v případě poškození neuronů nízkými koncentracemi ($25 \mu\text{M}$) NMDA (30) a zabraňuje časným nekrotickým i pozdním apoptotickým neuronům, navozených např. glutamátem (1). Dále podporuje nárůst neuritů, naopak inhibuje růst nediferencovaných neuroblastomálních buněk (26).

Bylo prokázáno, že CSA zvyšuje transport vinkristinu přes endotelovou monomolekulovou vrstvu buněk. Ca^{2+} antagonist verapamil tuto schopnost CSA snižoval. Je tudíž možné alespoň do určité míry predikovat průchod látek závislých na P-glykoproteinu do mozku, případně jejich zachycení v

endotelových buňkách mozkových kapilár. Rovněž lze predikovat negativní vliv určité látky na integritu hematoencefalické integrity (11).

CSA inhibuje účinky rotenonu. Rotenon působí jako specifický inhibitor dýchacího řetězce v mitochondriích, inhibuje mitochondriální NADH dehydrogenázu (34) a byl prokázán rovněž jeho antimitotický vliv na savčí buňky (2). Cyklosporin A tyto účinky rotenonu potlačuje, a zabraňuje tak rotenonem navozené buněčné smrti (33). Dávky $7,5 \mu\text{M}$ a $10 \mu\text{M}$ CSA inhibovaly během 12 h apoptogenicitu $5 \mu\text{M}$ rotenonu. Podobný efekt byl pozorován ve vztahu CSA–atractylosid (17).

Cyklosporin A ve tkáních

CSA je lipofilní látka. Jeho distribuci v těle ovlivňuje cyklofilin, pokládáný za cytozolový receptor CSA v lidském těle. Navzdory své lipofilitě se CSA neobjevuje v mozku (9).

V případě organismových bariér připadá při transportu látek významná úloha transportním drahám. Ačkoli jsou známy především v typicky exkrečních orgánech, jako jsou játra a ledviny, podobné transportní dráhy byly zaznamenány i v jiných tkáních, včetně intestinální mukózy a buněk endotelu formujících hematoencefalickou bariéru. Současné doklady svědčí o tom, že tyto dráhy mohou fungovat jako případná překážka v transportu léčiv v příslušných tkáních. Studie z poslední doby ukazují, že hydrofóbní peptidy, jako je CSA, představují substráty pro polarizovaný odtok (efflux, 3).

CSA dosahuje po p. o. podání nejvyšší koncentrace v rozmezí 1–6 hodin. V té době se nachází 33 až 47 % z podaného množství CSA v plazmě, 4–9 % je vázáno v lymfocytech, 5–12 % v granulocytech a 41–58 % v erythrocytech. V plazmě je CSA vázán z 90 % na proteiny, nejvíce pak na lipoproteiny. Následně je biotransformován na 15 metabolitů a vylučován žlučí a močí; pouze 0,1 % CSA je vyloučeno močí v nezměněné formě. Biologický poločas je 19 hodin nezávisle na dávce (38).

Koncentrace metabolitů CSA a bilirubinu jsou přísně paralelní, celková koncentrace bilirubinu v séru může být nepřímým indikátorem zhoršené eliminace CSA (16).

Cyklosporin A – využití v současnosti

CSA je především znám jako látka se silným imunosupresivním účinkem používaná v transplantní medicíně i při léčbě autoimunitních chorob (9). Při léčbě autoimunitních onemocnění se CSA apli-

kuje zejména v kombinaci s kortikosteroidy, časté jsou i kombinace s jinými imunosupresivními léčivými.

Mezi typická onemocnění, u nichž bývá CSA indikován, patří závažnější formy revmatoidní artritidy nebo juvenilní idiopatické artritidy rezistentní na léčbu chorobu modifikujícími léčivými (DMARDs = disease modifying antirheumatic drugs). Zde se CSA používá zejména v kombinaci s jinými DMARDs. CSA se dále aplikuje u nemocných s psoriatickou artritidou, a to rovněž u forem rezistentních na terapii jinými DMARDs, a také při současné perzistenci kožního syndromu. Dále se CSA úspěšně používá při léčbě těžších orgánových postižení doprovázejících systémová onemocnění pojiva, zejména u systémového lupus erythematoses, resp. u lupusové nefritidy. Zde je CSA výhodnou alternativou k léčbě cyklofosfamidem, s nímž má srovnatelné účinky, ale méně závažné projevy toxicity. CSA se rovněž používá u polymyositidy a dermatomyositidy, kde je alternativou k terapii methotrexatem. Při onemocnění Wegenerovou granulomatózou je CSA indikován v případě renálního selhání jako alternativa k cyklofosfamidem při jeho neúčinnosti nebo kontraindikaci podávání. CSA se rovněž může užít k terapii autoimunitní uveitidy, kde bývá podáván i lokálně.

Účinek CSA byl dále popsán u řady dalších autoimunitních onemocnění, např. u inzulín-dependenčního diabetes mellitus, při léčbě idiopatického nefrotického syndromu, plicní sarkoidózy, infertilitu mužů, u obrovskobuněčné arteriitidy, atopické dermatitidy, bulózního pemfigu, Crohnovy nemoci, ulcerózní kolitidy atd. CSA byl zkoušen i u roztroušené sklerózy, myasthenia gravis a primární biliární cirhózy (32).

Bylo objeveno, že CSA a jeho méně významné imunosupresivní analogy cyklosporin C a cyklosporin D jsou efektivní v potlačování parazitů poddruhu *Plasmodium berghei malaria* a druhu *P. falciparum*. Jejich inhibiční účinek je ovšem omezen na stadium malárie vázané na erytrocyty, nikoli pak na další stadia odehrávající se v játrech či gametocytech (35).

Jiní autoři popisují vedle výše uvedených indikací CSA i další, z nichž pozornost zasluhují zejména potenciální hepatoprotektivní účinky CSA. Konkrétně dobře chrání mitochondrie, endoplazmatické retikulum a struktury nukleárního chromatinu před poškozením navozeným tetrachlormetanem (10).

Vzhledem k tomu, že je CSA značně lipofilní, je nutno na počátku léčby podávat vyšší dávku léku, než dojde k nasycení tukové tkáně. Při dosažení určité hladiny může dojít i při nezměněném dávkování k projevům intoxikace v důsledku následného uvolňování CSA z tukové tkáně. Jedná se vlastně o

fenomén redistribuce. Proto by se terapie CSA měla provádět pouze na specializovaných pracovištích s možností monitorování hladiny CSA v plazmě (29).

Lékové interakce cyklosporinu A

Řada léčiv může ovlivňovat účinnost CSA. Účinek CSA zvyšují např. androgeny, perorální kontraceptiva, glukokortikoidy, makrolidová, aminoglykosidová a některá cefalosporinová antibiotika (32).

Látky, jež ovlivňují koncentraci CSA v plazmě, patří mezi léky, které užívá hlavně starší populace. Hladinu CSA dále zvyšují některé blokátory kalciového kanálu, zvláště diltiazem, nifedipin, verapamil, dále antimykotické léky jako cotrimoxazol, fluconazol. Snížení hladiny CSA naopak vyvolávají antikonvulziva typu fenytoinu, carbamazepinu a fenobarbitalu a antibiotika, jako je rifampicin (6).

Nežádoucí a toxické účinky cyklosporinu A

Mezi hlavní nežádoucí účinky CSA patří nefrotoxicita, dále pak hirsutismus, hypertrofie bukální sliznice, hyperurikémie a hypocholesterolemie, projevy neurotoxicity (viz níže), pokles plazmatické hladiny hořčiku a určitý diabetogenní efekt. CSA může dále vyvolat nauzeu, zácpu, nechutenství a zvracení.

Na základě zpráv o komplikacích léčení transplantovaných nemocných se uvádí souhrnný výskyt rozličných neurologických nežádoucích projevů, a to od mírných – nejčastěji ve formě lehkého klidového třesu končetin – až po vzácně se vyskytující smrtelné leukoencefalopatie, které postihují zvláště osoby s těžce narušenou imunitou. Podle referovaných počtů pozorovaných případů lze srovnat četnost výskytu projevů od nejčastěji uváděných až po vzácné v následujícím pořadí: bolesti hlavy, generalizované křeče, psychické poruchy (zahrnující halucinace, psychózy, nepřízpůsobivé chování, manie, změny osobnosti apod.), periferní paralýzy (zahrnující hemiplegie, quadroplegie a monoparézy), akineze, dezorientace, snížení vědomí (letargie, somnolence apod.), kóma, poruchy řeči a korovou slepotu (6).

Některé z výše uvedených příznaků, jako korová slepota, spasticita, paréza, ataxie či kóma, jsou připisovány lézím v bílé hmotě CNS nebo lézím na hranici bílé a šedé hmoty CNS (18).

V této souvislosti jsou zmiňovány některé predisponující faktory: např. snížená hladina plazmatického hořčiku, poruchy ledvinových funkcí, poškozená jaterní funkce, současná intratekální chemoterapie a snížení hladiny cholesterolu. Nej-

důležitějším rizikovým činitelem vyvolání neurotoxického poškození mozku je však zřejmě neúměrně vysoká koncentrace CSA v krvi nemocného, která může být způsobena nejen nepřiměřeně vysokou denní dávkou (např. přes 10 mg na kg hmotnosti a den), ale také neúměrně nízkou hladinou krevního cholesterolu.

CSA indukovaná hypocholesterolémie vede ke snížení jeho vazby na HDL a LDL frakce krevní plazmy, které za normálních okolností vážou více než 80 % CSA. Vzniklá vysoká koncentrace volného CSA se pak může negativně uplatnit přímo v mozkové tkáni. Hypocholesterolémie při podávání CSA pravděpodobně vzniká v důsledku inhibice mitochondriálního steroidního enzymu 26-hydrolázy v játrech, kdy se pak tvoří abnormální steroly, jako cholestanol, postrádající vazebnou schopnost vůči CSA. Podobně se mohou podílet na poškození mozkové tkáně také změny vyvolané jednak přímým účinkem CSA na buňky endotelu cévních stěn inhibicí syntézy prostacyklinu, a jednak indukci zvýšené agregace krevních destiček, která může vést k trombóze.

Všechny tyto změny jsou klasifikovány jako reverzibilní: upravují se, jakmile dojde ke snížení dávky CSA či přerušení jeho podávání. Nicméně lze při hrozbě neurotoxických poškození zaznamenat, např. v likvoru, přechodné zvýšení množství bílkovin a pleocytózu, dále abnormální záznam EEG či reverzibilní patologické nálezy při MRI mozku (6).

Terapeutické využití cyklosporinu je dále limitováno nefrotoxicitou této látky. Zahrnuje jak vlastní morfologické změny (fibróza, glomerulární poškození, intersticiální infiltrace a tubulární dilatace), tak funkci ledvin (např. změna hladiny kreatinu v séru) (15).

Závažnou komplikaci pak představuje zmiňovaná encefalopatie, indukovaná zejména dlouhodobým podáváním CSA (24).

Nežádoucí projevy, jako hypertenze, nefrotoxita a zvláště pak neurotoxita patří mezi typické nežádoucí účinky závislé na dávce (6).

Podpořeno grantem IGA MZ NL/6091-3.

Literatura

- ANKARCRONA, M., et al. Calcineurin and mitochondrial function in glutamate-induced neuronal cell death. *FEBS Lett.*, 1996, vol. 394, no. 3, p. 321–324.
- BARHAM, SS. The effects of rotenon and related respiratory inhibitors on the mitotic process of mammalian cells in vitro. *Diss. Abstr. Int.*, 1975, vol. 36, no. 4, p. 1542B.
- BURTON, PS., et al. In vitro permeability of peptidomimetic drugs: The role of polarized efflux pathways as additional barriers to absorption. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1997, vol. 23, no. 1/3, p. 143–156.
- DEMUELE, M., et al. Inhibition of P-glycoprotein by Cyclosporin A Analogues and Metabolites. *Biochem. Cell Biol.*, 1999, vol. 77, no. 1, p. 47–58.
- DEPPE, CE., et al. Effect of Cyclosporine A on Na⁺/K⁺-ATPase, Na⁺/K⁺/2Cl⁻ cotransporter, and H⁺/K⁺-ATPase in MDCK cells and two subtypes, C7 and C11. *Exp. Nephrol.*, 1997, vol. 5, no. 6, p. 471–480.
- DOSTÁL, C. Cyklosporin a FK506. *Medicina*, 1998, vol. 9/V.
- DOZE, P., et al. Enhanced cerebral uptake of receptor ligands by modulation of P-glycoprotein function in the blood-brain barrier. *Synapse*, 2000, vol. 36, no. 1, p. 66–74.
- FABRE, I., et al. Kinetics of uptake and intracellular binding of CSA in RAJI cells, in vitro. *Biochem. Pharmacol.*, 1986, vol. 35 (23), no. 1, p. 4261–4266.
- FAHR, A. Cyclosporine clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, 1993, 24, no. 6, p. 472–495.
- FARGHALI, H., et al. Amelioration of chemically-induced hepatocyte injury by Cyclosporin A. *Pharmacol. Res.*, 1996, vol. 34, no. 5/6, p. 211–218.
- FENART, L., et al. Inhibition of P-glycoprotein: rapid assessment of its implication in blood-brain barrier integrity and drug transport to the brain by in vitro model of the blood-brain barrier. *Pharmacol. Res.*, 1998, vol. 15, no. 7, p. 993–1000.
- FRICKER, G. – FAHR, A. Mechanism of hepatic transport of Cyclosporin A: An explanation for its cholestatic action? *Yale J. Biol. Med.*, 1997, vol. 70, no. 4, p. 379–390.
- FROMM, MF. P-glycoprotein: a Defense Mechanism Limiting Oral Bioavailability and CNS Accumulation of Drugs. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2000, vol. 38, no. 2, p. 69–74.
- GOLDEN, PL. – PARDRIDGE, WM. Brain microvascular P-glycoprotein and a revised model of multidrug resistance in brain. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2000, vol. 20, no. 2, p. 165–181.
- HOYT, EG., et al. Analysis of the immunosuppressive and nephrotoxic effects of cyclosporin G. *J. Heart Transplant.*, 1988, vol. 7, no. 2, p. 111–117.
- CHRISTIANS, U., et al. Parallel blood-concentrations of 2nd-generation cyclosporine metabolites and bilirubin in liver graft recipients. *Ther. Drug Monit.*, 1995, vol. 17, no. 5, p. 487–498.
- ISENBERG, JS. – KLAUNIG, JE. Role of the mitochondrial membrane permeability transition (MPT) in rotenon-induced apoptosis in liver cells. *Toxicol. Sci.*, 2000, vol. 53, no. 2, p. 340–351.
- JERUSS, J., et al. Cyclosporine-induced white and grey matter central nervous system lesions in a pediatric renal transplant patient. *Pediatr. Transplant.*, 1998, vol. 2, iss. 1, p. 45–50.
- JETTE, L., et al. Interaction of Drug with P-glycoprotein in Brain Capillaries. *Biochem. Pharmacol.*, 1995, vol. 50, no. 10, p. 1701–1709.
- KATZUNG, BG. *Základní a klinická farmakologie*. Praha, Nakladatelství a vydavatelství H & H, 1995. 1072 s.
- KENNEDY, MT., et al. Contributions of Myristoylation to Calcineurin Structure/Function. *Glycobiology*, 1996, vol. 271, no. 43, p. 26517–26521.
- KIMURA, A. – PAVLIDES, C. Long-term potentiati-

- on/depotentialization are accompanied by complex changes in spontaneous unit activity in the Hippocampus. *J. Neurophysiol.*, 2000, vol. 84, no. 4, p. 1894–1906.
23. KINGSBURY, TJ. – CUNNINGHAM, KW. A conserved family of calcineurin regulators. *Genes Dev.*, 2000, vol. 14, no. 13, p. 1595–1604.
24. KOCHI, S., et al. Effect of Cyclosporine A or tacrolimus on the function of blood-brain barrier cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 1999, vol. 372, no. 3, p. 219–230.
25. KULLA, A. – MANAHAN-VAUGHAN, D. Depotentialization in the dentate gyrus of freely moving rats is modulated by D1/D5 dopamine receptors. *Cerebral Cortex*, 2000, vol. 10, no. 6, p. 614–620.
26. KUMAR, A., et al. Relative Sensitivity of Undifferentiated and Cyclic Adenosine 3', 5' - monophosphate-induced Differentiated Neuroblastoma Cells to Cyclosporin A: Potential Role of Betaamyloid and Ubiquitin in Neurotoxicity. In *Vitro Cell Dev. Biol. Anim.*, 2000, vol. 36, iss. 2, p. 81–87.
27. LARRIVÉE, B. – AVERILL, DA. Modulation of adriamycin cytotoxicity and transport in drug-sensitive and multidrug-resistant Chinese hamster ovary cells by hyperthermia and Cyclosporine A. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2000, vol. 45, no. 3, p. 219–230.
28. LU, YF., et al. Calcineurin inhibitors, FK 506 and CSA, suppress the NMDA receptor-mediated potentials and LTP, but not depotentialization in the rat hippocampus. *Brain Res.*, 1996, vol. 729, iss. 1, p. 142–146.
29. LUKÁŠ, M. Vzdávající význam imunosupresiv u idiopatických střevních zánětů (ISZ). www.chirurgie.cz/sborniky
30. MALINCHIK, V. Growth and Development of Dopaminergic Neurons. *Crisp Data Base Natl. Inst. Health*, 1996.
31. MATĚHA, V. *Cyklosporin A*. Praha, Grada Publishing, 1994. 160 s.
32. PAVELKA, K., et al. Současný pohled na uplatnění ciclosporinu v léčbě některých zánětlivých revmatických onemocnění. *Remedia*, 2000, roč. 10, č. 1, s. 39–52.
33. SIMBULA, G., et al. Two mechanisms by which ATP depletion potentiates induction of the mitochondrial permeability transition. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 1997, vol. 42, no. 2, p. 479–488.
34. THIFFAULT, C., et al. Increased striatal dopamine turnover following acute administration of rotenone to mice. *Brain Res.*, 2000, vol. 885, no. 2, p. 283–288.
35. UADIA, PO., et al. Antimalarial activity of cyclosporins A, C and D. *Afr. J. Med. Sci.*, 1994, vol. 23, no. 1, p. 47–51.
36. WATANABE, T., et al. Interaction of Cyclosporin Derivatives with the ATPase Activity of human P-glycoprotein. *Br. J. Pharmacol.*, 1997, vol. 122, no. 2, p. 241–248.
37. WU, MS., et al. Cyclosporine stimulates Na⁺K⁺Cl⁻ cotransport activity in cultured mouse medullary thick ascending limb cells. *Kidney Int.*, 2000, vol. 58, no. 4, p. 1652–1663.
38. www.aislp.cz/mvai.cgi?ACT=dAK00000084046&KEY=84046ESC=DxC000000+4294%7FCNa000

Korespondence: Mgr. Gabriela Krejčová
Katedra toxikologie
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: krejcova@pmfhk.cz

Do redakce došlo 5. 4. 2001