

Cytochróm P450 3A polymorfizmus a jeho význam pri terapii cyklosporínom a takrolimom u transplantovaných pacientov

ĐURICOVÁ J., GRUNDMANN M.

Ostravská univerzita, Zdravotně-sociální fakulta, Ústav klinické farmakologie FN, Ostrava

Došlo: 4. července 2007 / Přijato: 23. srpna 2007

SÚHRN

Cytochróm P450 3A polymorfizmus a jeho význam pri terapii cyklosporínom a takrolimom u transplantovaných pacientov

Imunosupresívne lieky cyklosporín (CsA) a takrolimus (Tac) sú široko užívané k zabráneniu akútnej rejekcii štepu po orgánovej transplantácii. Klinické použitie týchto inhibítorov kalcineurínu je komplikované mnohými vedľajšími účinkami. CsA a Tac majú úzky terapeutický index a vykazujú značnú interindividuálnu variabilitu vo farmakokinetike. Nízka biologická dostupnosť CsA a Tac je sčasti pripisovaná interindividuálnej variabilite v expresii metabolického enzýmu cytochrómu P450 3A. Gény pre CYP 450 3A4 a 3A5 podliehajú genetickému polymorfizmu. Výsledky jednotlivých štúdií zaoberajúcich sa dopadom CYP3A polymorfizmu na farmakokinetiku CsA a Tac sú jednoznačné u Tac, kde bol preukázaný vzťah medzi CYP3A polymorfizmom a zmenou farmakokinetiky Tac, u CsA sú výsledky štúdií kontroverzné.

Kľúčové slová: CYP3A – polymorfizmus – cyklosporín – takrolimus – transplantácia

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 220–224

SUMMARY

Cytochrome P450 3A polymorphism and its importance in cyclosporine and tacrolimus therapy in transplanted patients

The calcineurin inhibitors cyclosporine (CsA) and tacrolimus (Tac) are widely used in the prevention of acute rejection after solid organ transplantation. However, their clinical use is associated with many adverse reactions. The calcineurin inhibitors CsA and Tac have a narrow therapeutic index and show highly variable pharmacokinetics. The low CsA and Tac bioavailability has been attributed to interindividual differences in the expression of the metabolizing enzyme cytochrome P450 3A. The genes for CYP3A4 and 3A5 undergo genetic polymorphism. The results of many studies focusing on the impact of CYP 3A polymorphism on CsA and Tac pharmacokinetics are clear with Tac, where an association between CYP 3A polymorphism and the pharmacokinetic consequences has been shown. However, the results with CsA are controversial.

Key words: CYP3A – polymorphism – cyclosporine – tacrolimus – transplantation

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 220–224

Má

Orgánová transplantácia sa stala jedinou možnosťou pre pacientov s posledným štádiom orgánového zlyhania. Jednou z hlavných bariér transplantácie je rozpoznanie orgánu ako cudzieho tkaniva s jeho následnou rejekciou. Objav a hlavne vývoj nových imunosupresív zlepšilo

prežívanie štepu v poslednom desaťročí. Výskyt akútnej rejekcie sa dramaticky znížil.

Užívanie imunosupresív CsA a Tac je spojené s významnou inter- a intraindividuálnou variabilitou u transplantovaných pacientov, ktorá má značný vplyv na

Adresa pro korespondenci:

Mgr. Jana Ďuricová
Domov sester, Zdravotně-sociální fakulta OU
17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava–Poruba
e-mail: jankaduricova@seznam.cz

účinok lieku. Predávkovanie alebo naopak poddávkovanie imunosupresív ovplyvňuje dĺžku prežitia u recipientov. Používanie moderných imunosupresív nepreukázalo porovnateľné dlhodobé zlepšenie v prežívaní štepu oproti krátkodobému, sčasti zapríčinené chronickou nefrotoxicitou, ktorá je spojená s užívaním niektorých imunosupresív. Jednou z hlavných príčin zlyhania dlhodobého transplantátu je predčasná smrť pacientov s fungujúcim štepom, hlavne kvôli kardiovaskulárnym ochoreniam. Paradoxne teda, samotná liečba imunosupresívnymi liekmi negatívne ovplyvňuje dlhodobé prežívanie pacientov po transplantácii orgánu ¹⁾. Používanie imunosupresív CsA a Tac je spojené s výskytom závažných vedľajších účinkov. Poddávkovanie vedie na jednej strane ku rejekcii ^{2, 3)}, predávkovanie na druhej strane zvyšuje riziko infekcií, malignít a ďalších špecifických nežiadúcich účinkov – nefrotoxicita, hypertenzia, diabetes mellitus, dyslipidémia. Jedným z hlavných obmedzení pri užívaní CsA a Tac v klinickej praxi je veľká interindividuálna variabilita v ich farmakokinetických charakteristikách. Tá vedie k rozdielnej expozícii lieku a k niekoľkým na dávke závislým vedľajším účinkom, hlavne k nefrotoxicite. Nefrotoxicita je zodpovedná za chronické renálne zlyhanie po transplantácii u pacientov s iným orgánom, než sú ľadviny, a limituje dlhodobé prežívanie štepu po renálnej transplantácii. Je preto veľmi dôležité nájsť príčinu interindividuálnej variácie v ich farmakokinetike s cieľom znížiť iatrogénne navodenú toxicitu a maximalizovať klinický výsledok orgánovej transplantácie. Farmakokinetická variabilita sa najviac prejavuje v biologickej dostupnosti lieku. Absolútna biologická dostupnosť u CsA sa odhaduje na 30 %, ale v skutočnosti kolísá medzi 10–60 %. Podobné údaje charakterizujú aj Tac, a to s orálnou biologickou dostupnosťou v rozsahu od 4 % do 89 % ¹⁾.

Snahou zlepšiť imunosupresívnu terapiu a znížiť riziko toxicity a poddávkovania je monitorovanie liekových hladín (TDM). Hoci TDM CsA a Tac prispelo k individuálnejšej terapii, má TDM určité limity. Po prvé, zatiaľ nebol určený najvhodnejší parameter pre farmakokinetické monitorovanie CsA a Tac. Tradične sa používa stanovenie koncentrácie pred podaním (C_0). Korelácia medzi CsA C_0 a expozíciou lieku je slabá, a tak predikčný charakter tohto parametra pre výskyt akútnej rejekcie a nefrotoxicity je limitujúci. Farmakokinetika CsA najviac kolísá počas absorpcie, zatiaľ čo C_0 odráža hlavne systémovú clearance. Niektoré centrá v rámci TDM kalcineurínových inhibítorov preto stanovujú parameter C_2 , t.j. koncentráciu za 2 hod. po podaní ⁴⁻⁶⁾. Výsledky štúdií preukázali koreláciu parametra C_2 s klinickým výstupom v krátkom období po transplantácii, a teda vhodnosť C_2 v predikcii rizika rejekcie v tomto období ⁷⁾. TDM sa môže uplatniť len po začatí imunosupresívnej terapie a neumožňuje tak dopredu stanoviť úvodnú dávku pre individuálneho pacienta. Správna úvodná dávka je hlavne dôležitá v prvých troch dňoch po transplantácii, ktoré sú kritické vzhľadom k veľkému riziku akútnej rejekcie štepu ^{8, 9)}.

Účinok imunosupresív CsA a Tac ovplyvňujú faktory genetické (genotyp) a negenetické (liekové interakcie, vek a súčasné ďalšie choroby), ktoré sa podieľajú na

výslednom fenotype jedinca. Veľký podiel na interindividuálnej farmakokinetike majú faktory genetické. CsA a Tac sa takmer kompletne metabolizujú primárne v pečeni a v menšom rozsahu v intestinálnej sliznici cytochrómom P450 3A. Boli zistené významné interindividuálne rozdiely v expresii a vo funkcii CYP3A enzýmov, ktoré by mohli sčasti prispievať k rozdielnosti v biologickej dostupnosti a systémovej clearance CsA a Tac. Genetický polymorfizmus v génoch kódujúcich CYP3A enzýmy by mohol meniť expresiu alebo funkciu týchto génov, čo vedie k hypotéze, že genetický polymorfizmus by sa mohol podieľať na interindividuálnej rozdielnosti vo farmakokinetike a farmakodynamike CsA a Tac ^{10, 11)}.

Cytochróm P450 3A

Enzýmy CYP450 sú monooxygenázy majúce významnú úlohu v 1. fáze metabolizmu endogénnych (steroidy, mastné kyseliny, prostaglandíny) a exogénnych látok (lieky, karcinogény). Na základe podobnosti v sekvencii aminokyselín sa delia do rodín a subrodín. CYP3A subrodina predstavuje u človeka najrozšírejšiu a dôležitú skupinu metabolických enzýmov, ktorou sa metabolizuje viac než 50 % všetkých liekov. Enzýmy CYP3A sú zastúpené v pečeni, v mukóze tenkého čreva, v ľadvinách a ovplyvňujú významne absorpciu, first-pass metabolizmus a systémovú elimináciu liečiv. CYP3A subrodina pozostáva zo 4 členov: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 a nedávno objaveného CYP3A43 (úloha zatiaľ nie je jasná). CYP3A7 je vyjadrený hlavne počas fetálneho obdobia, kde sa podieľa približne 50 % na celkovom množstve CYP proteínov, v dospelosti nemá pravdepodobne žiadnu úlohu ^{5, 12)}. Zo 4 definovaných enzýmov CYP3A subrodiny sú CYP3A4 a CYP3A5 hlavnými enzýmami zodpovednými za metabolizmus liečiv u dospelých, majú približne 85% podobnosť v sekvencii aminokyselín a mnoho spoločných substrátov ⁵⁾. CYP3A4 je hlavným enzýmom zastúpeným v pečeni a v tenkom čreve. Expresia CYP3A5 je vysoko polymorfická, charakterizovaná prítomnosťou len u niektorých jedincov a odlišnosťou medzi etnikami. U ľudí s vyjadrenou CYP3A5 aktivitou má CYP3A5 zastúpenie 50 % z celkového obsahu CYP3A v pečeni ¹²⁾.

CYP3A4 a CYP3A5 polymorfizmus

Interindividuálna odlišnosť vo farmakokinetike CsA a Tac je v určitej miere pripisovaná interindividuálnej heterogenite v enzymatickej aktivite CYP3A. Genetický polymorfizmus v CYP3A4 a CYP3A5 géne prispieva k tvrdeniu, že táto heterogenita vychádza z genetického základu. Do dnešného dňa bolo identifikovaných 38 variantných alieli u CYP3A4 ¹³⁾. Najviac študovaným polymorfizmom u CYP3A4 je mutácia CYP3A4*1B s frekvenciou výskytu v 4 % u kaukazskej populácie a v 67 % u černochovo. Táto mutácia nebola nájdená u Číňanov a Japoncov. Efekt alely CYP3A4*1B na CYP3A4 aktivitu je kontroverzný. Údaje z klinických štúdií predpokladajú zníženie enzymatickú aktivitu CYP3A4 v prítomnosti tejto alely. Hoci výsledky následných

mikrozomálních štúdií nepotvrdili nijaký efekt alely CYP3A4*1B na enzymatickú funkciu, *in vitro* štúdie preukázali zvýšenú transkripciu, ktorá teoreticky má za následok zvýšenie expresie proteínu a enzymatickej aktivity^{1,14}).

CYP3A5 je druhým významným členom CYP3A subrodiny a významným zdrojom interindividuálnej variability¹⁵. CYP3A5*3 je najznámejšou a funkčne dôležitou variantnou alelou, ktorá sa vyskytuje v 27 % u africko-amerického populácie a približne v 95 % u kaukazskej populácie¹². Ďalšou objavenou variantnou alelou je CYP3A5*6. Prítomnosť alely CYP3A5*3 alebo CYP3A5*6 je spojená s absenciou funkčného proteínu CYP3A5. Alela CYP3A5*1 je spojená so zvýšenou expresiou CYP3A5 enzýmu, expresia enzýmu je viazaná na prítomnosť aspoň jednej tejto alely¹⁶. Vyskytuje sa častejšia u africkej populácie a pravdepodobne súvisí s rýchlejšou elimináciou CYP3A substrátov u tejto populácie¹⁷.

Cyclosporín, tacrolimus a CYP3A 4*1B polymorfizmus

Cyclosporín

Väčšina vykonaných štúdií nepotvrdila prítomnosť vzťahu medzi koncentráciou CsA v krvi a prítomnosťou variantnej alely CYP3A4*1B. Rivory et al. nenašli žiadny významný rozdiel medzi pseudo-clearance CsA u osôb s odlišným CYP3A4 genotypom. Autori teda usúdili, že genotypizácia pre CYP3A4*1B polymorfizmus by nebola užitočná pre optimalizovanie terapie¹⁸. Tieto závery potvrdil aj Von Ahsen et al., ktorý študoval 124 príjemcov renálneho transplantátu u kaukazskej populácie¹⁹. Hesselink et al. popisovali vo svojej štúdií farmakokinetiku CsA u pacientov s transplantovaným srdcom a ľadvinou. Zistili, že nositelia alely CYP3A4*1B mali vyššiu orálnu clearance CsA v porovnaní s CYP3A4*1 homozygotmi²⁰. Tieto pozorovania naznačujú vyššiu expresiu CYP3A4 u pacientov nesúcich alelu CYP3A4*1B. Min a Ellingrod tiež zistili, že orálna clearance CsA bola vyššia u CYP3A4*1B homozygotov v porovnaní s CYP3A4*1/*1 (prirodzeným) genotypom. Samotní autori však upozorňujú, že štúdia sa týkala zdravých dobrovoľníkov, je preto potreba určitej opatrnosti pri aplikácii týchto výsledkov do klinickej praxe²¹. Hoci tieto výsledky naznačujú, že alela CYP3A4*1B by mohla mať funkčné účinky *in vivo*, je tu otázka týkajúca sa klinickej relevancie tohoto genotypu. Genotyp CYP3A4 objasňuje len malú časť interindividuálnej variability vo farmakokinetike CsA, a teda je nepravdepodobné využitie genotypovania pre CYP3A4*1B pri stanovení úvodnej dávky CsA.

Tacrolimus

Na rozdiel od štúdií s CsA, výsledky štúdií s Tac preukázali jasnejšie dôkazy. V štúdií Hesselink et al. bolo 64 pacientov liečených Tac. Z toho 10,9 % boli heterozygoti a 4,7 % boli homozygoti pre variantnú alelu CYP3A4*1B. Pri porovnaní CYP3A4*1B homozygotov

a heterozygotov s genotypom CYP3A4*1/*1 bol zistený značný rozdiel v koncentrácii Tac v krvi. Genotyp CYP3A4*1B viedol ku nižším koncentráciám Tac v krvi oproti genotypu CYP3A4*1/*1. Tieto zistenia sú v zhode s predpokladom, že nositelia alely CYP3A4*1B sa vyznačujú vyššou CYP3A4 aktivitou ako následok zvýšenej expresie tejto alely²². Pozorovaná korelácia medzi genotypom CYP3A4 a Tac koncentráciou by však mohla súvisieť i s rozdielnou expresiou CYP3A5. Prítomnosť alely CYP3A4*1B je spojená s výskytom alely CYP3A5*1, takže skôr rozdiely v aktivite CYP3A5 než CYP3A4 by mohli vysvetľovať rozdielne požiadavky v dávkovaní u Tac^{22,23}.

Cyclosporín, tacrolimus a CYP3A 5*3 polymorfizmus

Cyclosporín

Väčšina štúdií publikovaná dosiaľ nenašla významnú asociáciu medzi polymorfizmom CYP3A5*3 a CsA farmakokinetikou. Hesselink et al. študovali význam CYP3A5 polymorfizmu u pacientov liečených CsA. Zistili, že väčšina pacientov boli homozygoti pre alelu CYP3A5*3, z čoho predpokladali nedostatočnú aktivitu CYP3A5. Avšak žiaden významný rozdiel medzi genotypom CYP3A5 a koncentráciou CsA v krvi nebol pozorovaný²². Yates et al. vykonali nedávno ďalšiu štúdiu s neočakávanými výsledkami. Preukázali že, orálna clearance CsA bola nižšia u expresorov CYP3A5 než u non-expresorov (CYP3A5*3). Toto zistenie je však považované za artefakt, všetci CYP3A5 non-expresori boli v štúdií nositeľmi MDR1 3435T alely, táto alela je spojená so zvýšenou CsA orálnou clearance²⁴. MDR1 je multi-drug resistance gene, ktorý kóduje membránový neselektívny P-glykoproteín. Min et al. v štúdií na zdravých dobrovoľníkoch pozorovali väčšiu AUC a nižšiu orálnu clearance CsA u homozygotov pre variantnú alelu CYP3A5*3 než u jedincov s genotypom CYP3A5*1²⁵. Podobné závery priniesla aj ďalšia štúdia s pacientmi po transplantácii obličiek, kde homozygoti pre alelu CYP3A5*1 vyžadovali vyššiu dávku CsA, aby dosiahli požadovanú trough koncentráciu²⁶.

Tacrolimus

Presvedčivé údaje boli získané zo štúdií, ktoré sledovali vzťah medzi polymorfizmom CYP3A5*3 a dávkovacími požiadavkami u Tac. V štúdií u pacientov po transplantácii ľadviny, pečene, srdca a pľúc, boli zaznamenané vyššie koncentrácie Tac u homozygotov CYP3A5*3/*3 než u heterozygotov a homozygotov pre prirodzený typ alely (CYP3A5*1). Homozygoti pre alelu CYP3A5*3 vyžadujú teda signifikantne nižšie dávky Tac, aby dosiahli cieľovú koncentráciu v porovnaní s pacientmi s genotypom CYP3A5*1²³. V ďalšej štúdií v skupine pediatrických príjemcov srdečného transplantátu bol zistený významný rozdiel medzi hladinami Tac v krvi u CYP3A5 expresorov (CYP3A5*1) a non-expresorov (CYP3A5*3)²⁷. Podobné závery boli preukázané aj v mnohých iných štúdiách²⁸⁻³⁷. Jedinci majúci alelu CYP3A5*1 dosahujú po transplantácii oneskorene cieľo-

vé hladiny Tac v krvi v porovnaní s non-exprsormi CYP3A5 enzýmu, výskyt akútnej rejeckie bol u nich zaznamenaný skôr, celkovo sa však pomer rejeckí medzi týmito 2 skupinami nelíšil^{38, 39}. V štúdií Hesselink et al. sa genotyp CYP3A5*1/*1 nachádzal u 64 tacrolimom liečených pacientov, zatiaľ čo 25 % a 70,3 % pacientov boli heterozygoti a homozygoti pre variantnú alelu CYP3A5*3. Požiadavky na dávku Tac a jeho koncentrácie v krvi sa v týchto troch skupinách význačne líšili. Podstatne nižšia hladina Tac v krvi bola nájdená u pacientov nesúcich alelu CYP3A5*1 než u nositeľov alely CYP3A5*3. Za povšimnutie stojí, že všetci okrem jedného pacienta v tejto štúdií s genotypom CYP3A5*1/*1 boli černosi, kde je táto alela častejšie zastúpená. Vyššia frekvencia výskytu tejto alely u afro-americkéj populácie čiastočne vysvetľuje horšie výsledky po renálnej transplantácii pozorované u tejto populácie v prípade, ak nie sú dávky Tac prispôbené od začiatku liečby^{22, 40-42}. Pacienti čiernej rasy by mali dostávať 2x vyššiu úvodnú dávku Tac, než sa bežne doporučuje⁴³. Hesselink et al. ďalej uvádzajú, že rozdiel v biologickej dostupnosti Tac nebol pozorovaný v prípade intravenózneho podania Tac. Toto pozorovanie predpokladá dôležitú úlohu tráviaceho traktu v určovaní heterogenity²².

ZÁVER

Klinické použitie kalcineurínových inhibítorov je limitované úzkym terapeutickým indexom, nízkou biodostupnosťou a nepredikovatelnou farmakokinetikou u jednotlivých pacientov. Napriek terapeutickému monitorovaniu je akútna či chronická toxicita problémom v klinickej praxi. Pacienti sú vystavení riziku, že nedosiahnu cieľové koncentrácie Tac a CsA v krvi, čo má za následok poddávkovanie a akútnu rejeckiu. CsA a Tac sú oba extenzívne metabolizovaní CYP450 3A. V posledných rokoch boli uskutočnené farmakogenetické štúdie skúmajúce vplyv metabolických enzýmov CYP450 3A na farmakokinetiku imunosupresív. Väčšina štúdií neprekázala účinok polymorfizmu CYP3A enzýmov na farmakokinetiku CsA. Jedným z hlavných negatívov mnohých štúdií je, že sledovali trough hladiny CsA (pred podaním), trough CsA koncentrácia je považovaná za nevhodný parameter pre predikciu celkovej expozície liekom. Na druhej strane výsledky štúdií s Tac priniesli dôkazy o vplyve polymorfizmu na farmakokinetiku. CYP3A5 non-exprsory (CYP3A5*3) vyžadujú nižšie dávky Tac v porovnaní s nositeľmi funkčného enzýmu (CYP3A5*1). Úloha polymorfizmu CYP3A4 u Tac, konkrétne alely CYP3A4*1B, je kontroverzná. Zaznamenané rozdielne požiadavky v dávkovaní Tac by mohli byť dôsledkom spojitosti alely CYP3A4*1B s alelou CYP3A5*1.

Napriek tomu, že farmakogenetika prispela k čiastočnému objasneniu interindividuálnych rozdielov vo farmakokinetike, zostáva ešte stále veľa nezodpovedaných otázok. Nie je jasné, prečo genotyp CYP3A5 ovplyvňuje farmakokinetiku Tac, ale nie CsA. Pochopenie vplyvu

genetických faktorov na rozdiely vo farmakokinetike imunosupresívnych liečiv u transplantovaných pacientov by bolo významným krokom k individualizovaniu terapie, zvýšením jej účinnosti a zníženiu toxicity.

LITERATÚRA

1. **Thervet, E., Legendre, C. H., Beaune, P. et al.:** Pharmacogenomics, 2005; 6, 1-11.
2. **Waiser, J., Slowinski, T., Brinker-Paschke, A. et al.:** Nephrol. Dial. Transplant., 2002; 17, 1310-1317.
3. **Staatz, C. H., Taylor, P., Tett, S.:** Nephrol. Dial. Transplant., 2001; 16, 1905-1909.
4. **Holt, D. W.:** Curr Opin. Nephrol. Hypertens., 2002; 11, 657-663.
5. **Yu, S. F., Wu, L. H., Zheng, S. S.:** Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int., 2006; 5, 337-344.
6. **Jorga, A., Holt, D. W., Johnston, A.:** Transplant. Proc., 2004; 36, 396-403.
7. **Einecke, G., Mai, I., Fritsche, L. et al.:** Nephrol. Dial. Transplant., 2004; 19, 215-222.
8. **Clase, C. M., Mahalati, K., Kiberd, B. A.:** Am. J. Transplant., 2002; 2, 789-795.
9. **Undre, N. A., van Hoof, J., Christiaans, Y. et al.:** Transplant. Proc., 1999; 31, 296-298.
10. **Fredericks, S., Holt, D. W.:** Curr Opin. Nephrol. Hypertens., 2003; 12, 607-613.
11. **Utecht, K. N., Hiles, J. J., Kolesar, J.:** Am. J. Health-Syst. Pharm., 2006; 63, 2340-2348.
12. **Van Schaik, R. H. N., van der Heiden, I. P., van den Anker, J. N. et al.:** Clin. Chem., 2002; 48, 1668-1671.
13. **Westlind-Johnsson, A., Hermann, R., Huennemeyer, A. et al.:** Clin. Pharmacol. Ther., 2006; 79, 339-349.
14. **Garcia-Martin, E., Martínez, C., Pizarro, R. M. et al.:** Clin. Pharmacol. Ther., 2002; 71, 196-204.
15. **Huang, W., Lin, Y. S., McConn, D. J. et al.:** Drug. Metab. Dispos., 2004; 32, 1434-1445.
16. **Williams, J. A., Cook, J., Hurst, S. I.:** Drug Metab. Dispos., 2003; 31, 1526-1531.
17. **Foti, R. S., Fisher, M. B.:** Pharmacogenomics. J., 2004; 4, 362-364.
18. **Rivory, L. P., Qin, H., Clarke, S. J. et al.:** Eur. J. Clin. Pharmacol., 2000; 56, 395-398.
19. **Van Ahsen, N., Richter, M., Grupp, C. et al.:** Clin. Chem., 2001; 47, 1048-1052.
20. **Hesselink, D. A., van Gelder, T., van Schaik, R. H. N. et al.:** Clin. Pharmacol. Ther., 2004; 76, 545-556.
21. **Min, D. I., Ellingrod, V. L.:** Ther. Drug. Monit., 2003; 25, 305-309.
22. **Hesselink, D. A., van Schaik, R. H. N., van der Heiden, P. et al.:** Clin. Pharmacol. Ther., 2003; 74, 245-254.
23. **Hesselink, D. A., van Gelder, T., Van Schaik, R. H. N.:** Pharmacogenomics, 2005; 6, 323-337.
24. **Yates, Ch. R., Zhang, W., Song, P. et al.:** J. Clin. Pharmacol., 2003; 43, 555-564.
25. **Min, D. I., Ellingrod, V. L., Marsh, S. et al.:** Ther. Drug. Monit., 2004; 26, 524-528.
26. **Eng, H. S., Mohamed, Z., Calne, R. et al.:** Kidney Int., 2006; 69, 1858-1864.
27. **Zheng, H. X., Webber, S., Zeevi, A. et al.:** Am. J. Transplant., 2003; 3, 477-483.
28. **Zheng, H. X., Zeevi, A., Chuetz, E. et al.:** J. Clin. Pharmacol., 2004; 44, 135-140.
29. **Dai Yang, Hebert, M. F., Isoherranen, N. et al.:** Drug Metab. Dispos., 2006; 34, 836-847.

30. **Kamdem, L. K., Streit, F., Zanger, U. M. et al.:** Clin. Chem., 2005; 51, 1374-1381.
31. **MacPhee, I. A. M., Fredericks, S., Tai, T. et al.:** Transplantation, 2002; 74, 1486-1489.
32. **Tsuchiya, N., Satoh, S., Tada, H. et al.:** Transplantation, 2004; 78, 1182-1187.
33. **Thervet, E., Anglicheau, D., King, B. et al.:** Transplantation, 2003; 76, 1233-1235.
34. **Tada, H., Tsuchiya, N., Satoh, S. et al.:** Transplant. Proc., 2005; 37, 1730-1732.
35. **Mourad, M., Mourad, G., Wallemacq, P. et al.:** Transplantation, 2005; 80, 977-984.
36. **Choi, J. H., Lee, Y. J., Jang, S. B. et al.:** Br. J. Clin. Pharmacol., 2007; 64, 185-191.
37. **Zhang, X., Liu, Z. H., Zheng, J. M. et al.:** Clin. Transplant., 2005; 19, 638-643.
38. **MacPhee, I. A. M., Fredericks, S., Tai, T. et al.:** Am. J. Transplant., 2004; 4, 914-919.
39. **MacPhee, I. A. M., Fredericks, S., Mohamed, M. et al.:** Transplantation, 2005; 79, 499-502.
40. **Andrews, P. A., Manoj, S., Chang, R. W. S.:** Lancet, 1996; 384, 1446.
41. **Zhao, Y., Song, M., Guan, D. et al.:** Transplant. Proc., 2005; 37, 178-181.
42. **Felipe, C. R., Silva, H. T., Machado, P. G. P. et al.:** Clin. Transplant., 2002; 16, 262-272.
43. **Vadivel, N., Garg, A., Holt, D. W. et al.:** Transplantation, 2007; 83, 997-998.

NOVÉ KNIHY

Henkel, G. et al.: **Lexikon der Pharma-Technologie; Werkstoffe und Verfahren.** Aulendorf, ECV-Editio Cantor Verlag 2007, 525 s., 63 tab., 245 obr. Cena 138 Euro.

Nový originální lexikon z farmaceutické technologie je zaměřen na průmyslové výrobní postupy ve farmaceutické technologii a na určité suroviny a pomocné látky pro farmaceutickou výrobu. Posláním knížky je umožnit předávání praktických i vědeckých poznatků mezi různými skupinami nefarmaceutických pracovníků, kteří jsou zaměstnáni ve farmaceutických provozech a má také usnadňovat vstupy do těchto provozů novým spolupracovníkům. Zde jsou podrobně zpracovaná hesla zaměřená na základní pojmy z farmaceutické výroby, dále na hlavní zařízení i na často využívané konstrukční materiály, jakož i na kontrolní metodiku a na určité právní aspekty z této oblasti. Text doplňují názorné obrázky, grafy i četné tabulky, chybí však zde odkazy na doplňkovou odbornou literaturu, které si uživatel musí hledat v dalších monografiích.

Práce na tomto lexikonu trvala třem spoluautorům déle než 5 roků, vycházeli z připomínek odborníků ze švýcarského farmaceutického průmyslu (od firmy Hoffmann-La Roche) a z doporučení německé farmaceutické společnosti APV, kde

bude lexikon využíván v odborných kurzech. Není to však nadstavbové dílo pro farmaceutické technology a lze ho využívat jako doplněk monografií z oblastí určitých lékových forem. Publikace o pěti stech stranách má abecedně seřazená hesla do 25 skupin s různým rozsahem stran – od 1 do 64, které jsou doplněny obrázky, grafy a tabulkami. Hesla se zaměřují na základy vývoje a výroby hlavních moderních lékových forem, dále probírají problematiku obalových a konstrukčních hmot (skla, hlavních druhů kovů, papíry, různých látek patřících do skupiny vysokomolekulárních hmot – především plastů), požadavky na jejich vlastnosti a možnosti zušlechťování, otázky správné výrobní praxe, rozdílné techniky kontroly a měření, dále zde jsou probírány základní pojmy z výroby, vývoje a výzkumu i vedení hlavní ekonomické ukazatele, metody řízení výroby, nákupy a prodej, výroba ve mzdě a otázky rentabilit. V textu jsou zařazeny také běžné anglické pojmy a používané zkratky, u nich je však odkaz na příslušná německá hesla.

Recenzovaný lexikon z farmaceutické technologie vhodně doplňuje dřívější publikace vydávané v nakladatelství Editio Cantor a postupně ho doplní nově publikované monografie zaměřené na nejnovější druhy lékových forem.

J. Malý