

OŠTEĆENJE JETRE UZROKOVANO ATORVASTATINOM I CIKLOSPORINOM U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

EMA IVANDIĆ i NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za internu medicinu, Zavod za nefrologiju,
arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska*

Transplantacija bubrega jedna je od metoda izbora u liječenju završnog stadija kronične bubrežne bolesti koja uvelike poboljšava kvalitetu života bolesnika, a u usporedbi s dijalizom produžava i preživljenje. Da bi se spriječilo akutno ili kronično odbacivanje presatka potrebno je liječenje imunosupresivnom terapijom koje zahtijeva održavanje koncentracije lijeka u optimalnim vrijednostima čime će se spriječiti odbacivanje transplantata, a ujedno potencijalne nuspojave svesti na najmanju moguću mjeru. Nefrotoksičnost, hepatotoksičnost, srčano-žilne bolesti, post-transplantacijski dijabetes, kronična disfunkcija presatka, dislipidemija samo su neke od komplikacija koje mogu nastati zbog djelovanja imunosupresivne terapije. Dislipidemija je veliki problem zbog činjenice da povećava rizik od srčanožilne smrtnosti kod bolesnika u kojih je taj rizik već u startu veći nego u općoj populaciji. Osim toga vrlo često dolazi do interakcije između imunosupresivne terapije, pogotovo ciklosporina te lijekova koji se koriste u liječenju dislipidemije. Prikazujemo slučaj teške hepatotoksičnosti uzrokovane primjenom atorvastatina u bolesnika liječenog ciklosporinom. Ukidanjem atorvastatina i zamjenom ciklosporina everolimusom postignuta je normalizacija jetrene funkcije uz stabilnu funkciju presađenog bubrega.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, ciklosporin, atorvastatin, everolimus, oštećenje jetre

Adresa za dopisivanje: Ema Ivandić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ema_ivandic@yahoo.com

UVOD

Transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju završnog stadija kronične bubrežne bolesti koja uvelike poboljšava kvalitetu života bolesnika, a smanjuje i poboljšavanje i smrtnost u usporedbi s nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom (1). Održavanje funkcije presatka zahtijeva trajnu uporabu imunosupresije kako bi se spriječilo akutno odbacivanje presatka, ali i čitavog niza drugih lijekova kojima se sprječavaju ili ublažavaju neželjeni sporedni učinci imunosupresije ili posljedice dugotrajne uremije.

Uporaba velikog broja različitih lijekova povećava rizik razvoja neželjenih pojava lijeka. Prikazujemo bole-

snika s transplantiranim bubregom koji je razvio teško akutno oštećenje jetre uz terapiju atorvastatinom.

PRIKAZ BOLESNIKA

Šezdesetjednogodišnji bolesnik s kroničnom bolesti bubrega nepoznate etiologije, započeo je od 2004. godine nadomještanjem bubrežne funkcije metodom peritonejske dijalize, a 2005. prelazi na hemodijalizu putem arteriovenske fistule. Godine 2008. bolesniku je učinjena transplantacija bubrega s umrle osobe, uz trojnu imunosupresivnu terapiju mikofenolat mofetilom, ciklosporinom i prednizonom. Nakon transplan-

tacije bolesnik se redovito kontrolirao, doza imunosupresivne terapije korigirana je ovisno o koncentraciji lijeka u krvi, a funkcija presatka bila je stabilna uz uredne parametre jetrene funkcije. U 11. mjesecu 2011. godine na redovitoj su kontroli u bolesnika primijećene povišene vrijednosti lipidograma (kolesterol 5,8 mmol/L, trigliceridi 0,80 mmol/L, LDL 3,40 mmol/L, HDL 1,99 mmol/L) zbog čega je u terapiju uveden atorvastatin u dozi od 10 mg, uz preporuku kontrole vrijednosti transaminaza. Tri mjeseca od započinjanja terapije statinima u bolesnika su primijećene visoke vrijednosti transaminaza zbog čega je hospitaliziran, a liječenje atorvastatinom prekinuto. Tada se učinkovitim obradom pronađe koledoholitijaza bez znakova bilijarne opstrukcije uz porast transaminaza (ALP 261 U/L, AST 226 U/L, ALT 424 U/L, GGT 835 U/L), a ultrazvučno se verificira blaga difuzna lezija jetre. Učini se biopsija jetre čiji je nalaz bio u prilog toksičnog uzroka, dok je dodatnom obradom isključena virusna, autoimuna i metabolička etiologija oštećenja jetre. Budući da kao mogući uzročnici oštećenja jetre diferencijalno dijagnostički u obzir mogu doći i statini i ciklosporin, ciklosporin je zamijenjen everolimusom te je bolesnik otpušten na kućnu njegu. Već je na sljedećoj redovnoj kontroli nastupila potpuna normalizacija jetrenih enzima, uz tek blago povišene vrijednosti GGT od 135 U/L, dok su vrijednosti lipida i dalje visoke (kolesterol 6,1 mmol/L, trigliceridi 1,19 mmol/L, LDL 3,31 mmol/L, HDL 2,21 mmol/L). Nastavljena je imunosupresivna terapija everolimusom, mikofenolat mofetilom i prednizonom, uz urednu funkciju presatka i uredne parametre jetrene funkcije.

RASPRAVA

Transplantacija bubrega je metoda liječenja završnog stadija kronične bubrežne bolesti koja zahtijeva intenzivno dugoročno praćenje bolesnika. Unatoč napretku liječenja ranih postoperativnih komplikacija kao i boljoj prevenciji akutnog odbacivanja bubrega i dalje nema značajnog poboljšanja u dugoročnoj prognozi bolesnika (2). Iznimno uska terapijska širina imunosupresivne terapije koja treba uvijek biti u optimalnim granicama tako da se spriječi akutno ili kronično odbacivanje presatka, a da pritom štetni učinci budu svedeni na minimum, te brojne druge potencijalno opasne interakcije između lijekova koje bolesnici uzimaju, čine liječenje iznimno složenim i teškim.

Brojne su moguće nuspojave imunosupresivne terapije, a kao najčešće navode se: nefrotoksičnost, hepatotoksičnost, srčano-žilne bolesti, posttransplantacijski dijabetes melitus, kronična disfunkcija presatka i dislipidemija (3). Među navedenim je nuspojavama najozbiljnija nefrotoksičnost koja je povezana s dugoroč-

nom uporabom imunosupresivne terapije (4), dok su srčano-žilne bolesti najčešći uzrok smrtnosti u bolesnika s transplantiranim bubregom (3). Imunosupresivna terapija dovodi do dislipidemije čime još više povećava rizik od srčano-žilne smrtnosti, a osim toga, vrlo često dovodi i do kronične disfunkcije presatka (5-7). Dislipidemija se javlja u čak 60 % do 80 % bolesnika (8), a uz rizike za njen nastanak koji su prisutni i u općoj populaciji, kao što su pozitivna obiteljska anamneza, pretilost, proteinurija i dijabetes, veliku ulogu u nastanku ima imunosupresivno liječenje uključivši liječenje ciklosporinom i kortikosteroidima. NKF K/DOQI smjernice kao ciljne vrijednosti preporučuju vrijednosti LDL <100 mg/dL, trigliceride manje od 150, a HDL kolesterola <40 mg/dL, dok se u liječenju preporuča modifikacija imunosupresivne terapije, uz, gdje je to moguće i modifikacija načina života te korištenja lijekova, npr. statina (8).

Statini su selektivni inhibitori HMG-CoA reduktaze koji se koriste u liječenju hiperkolesterolemije pri čemu smanjujući vrijednosti kolesterola ujedno smanjuju i poboljšavaju i smrtnost od srčano-žilnih bolesti u bolesnika koji mogu, ali i ne moraju imati rizik za koronarnu bolest. Neželjeni sporedni učinci statina su obično blagi i prolazni, te uglavnom uključuju gastrointestinalne tegobe, glavobolju i osip, dok je u svakodnevnoj kliničkoj praksi najvažnija nuspojava povišenje jetrenih transaminaza koje se najčešće javljaju unutar prva tri mjeseca od započinjanja terapije, zbog čega je potreban pojačani nadzor (9). Druga nuspojava koja je povezana s uporabom statina je miopatija koja predstavlja široki klinički spektar uključivši nespecifične bolove u mišićima, ograničenost pokreta te povišenje serumskih vrijednosti kreatin kinaze, a ako bolesnik nastavi uzimati statine simptomi mogu progredirati sve do nastanka rhabdomiolize (10). Dob bolesnika, muški spol, bolesti jetre ili bubrega, dijabetes, trauma ili pretjerano vježbanje samo su neki od rizičnih čimbenika koji pridonose nastanku miopatije (11), a nastanak miopatije povezuje se s kompleksnom interakcijom između lijekova, pogotovo korištenjem lijekova koji povećavaju koncentraciju statina, potom dugotrajnost uzimanja terapije, ali i genetske predispozicije, iako sam mehanizam nastanka još nije u potpunosti razjašnjen (12). Statini se biotransformiraju u jetri, a osim pravostatina koji se enzimski transformira u citosolu jetre, svi se ostali statini metaboliziraju uz pomoć izoenzimskog sustava - citokrom P450, koji se sastoji od nekoliko varijanti. Upravo ta raznolikost utječe na moguće interakcije uzrokovane lijekovima koje mogu dovesti do povećanja ili smanjenja koncentracije statina čime se povećava rizik od štetnih nuspojava (13). Još je jedan problem činjenica da koncentracija statina u krvi te nastanak štetnih nuspojava nisu linearno povezani (14). Brojni lijekovi, uključivši i imunosupresivnu terapiju, pogotovo ciklosporin i takrolimus koji

su temelj u imunosupresivnoj terapiji, inhibicijom ili indukcijom citokrom P450 izoenzimskog sustava povećavaju rizik od nastanka štetnih nuspojava (14). Postoje razlike u nuspojavama i interakcijama koje se javljaju između lijekova, primjerice između takrolimusa i ciklosporina. Uporaba takrolimusa se povezuje s manje izraženom nefrotoksičnošću, boljim preživljenjem presatka, manje učestalom hipertenzijom, a ima i povoljniji učinak na lipide od ciklosporina (15,16).

Everolimus pripada skupini mTOR inhibitora zajedno sa sirolimusom. Osim u bolesnika s transplantiranim bubregom koji imaju zloćudnu bolest, mTOR inhibitori se sve više koriste u bolesnika koji imaju neželjene učinke liječenja inhibitorima kalcijneurina. I slučaj našeg bolesnika može se smatrati potvrdom uspješne individualizacije imunosupresije u bolesnika koji je uz ciklosporin i atorvastatin razvio teško oštećenje jetre koje se nije popravljalo nakon ukidanja statina, sve dok iz imunosupresijskog protokola nije izostavljen i ciklosporin i nadomješten everolimusom.

ZAKLJUČAK

Kombinacija ciklosporina i statina može izazvati teško oštećenje jetre. Uvođenje statina u bolesnika s transplantiranim bubregom zahtijeva učestalo praćenje jetrenih transaminaza i kreatin-kinaze radi pravodobnog otkrivanja neželjenih posljedica lijeka. U bolesnika s oštećenjem jetre izazvanim inhibitorom kalcijneurina treba razmotriti prevođenje na mTOR inhibitor.

LITERATURA

1. Post TW, Vella J. Patient survival after renal transplantation. 08.2012. www.uptodate.com
2. Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B: Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-83.
3. Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: an overview. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(Suppl 6): 25-35.
4. Myer BD, Sibley R, Newton L i sur: The long-term course of cyclosporine associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 1988; 33: 590-600.
5. Kobashigawa JA; Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1977; 63: 331-8.
6. Kasiske BL, Gurijamo CI, Massy ZA, Weiderkehr MR. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996; 60: 451-7.
7. Dimeny E, Fellstow B, Larsson E, Tufneson G, Lithell H. Chronic vascular rejection and proteinemia in renal transplant patient. *Clin Transplant* 1993; 7: 482-90.
8. 8 K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 7): S7-S53.
9. Mahley RW, Berstot TP. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. U: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGrawHill, 2001, 971-1002.
10. Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy. *MJA* 2001; 175: 486-9.
11. Shek A, Ferill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-17.
12. Ballantzyne CM, Corsini A, Davidson MI i sur. Risk for myopathy with statin therapy in high risk patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 553-64.
13. Corsini A, Bellosta S, Baethe R i sur. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacotherapy* 1999; 84: 413-18.
14. Martin J, Krum H. Cytochrome P450 drug interactions within the HMG-CoA reductase inhibitor class: are they clinically relevant. *Drug Saf* 2003; 26: 13-21.
15. Lightenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 366-73.
16. Copley JB, Staffeld C, Lindberg J i sur. Cyclosporine to tacrolimus: effect of hypertension and lipid profile in renal allografts. *Transplant Proc* 1998; 30: 1254-6.

S U M M A R Y

**LIVER DAMAGE CAUSED BY ATORVASTATIN AND CYCLOSPORINE IN PATIENTS
WITH RENAL TRANSPLANT**

E. IVANDIĆ and N. BAŠIĆ-JUKIĆ

*Zagreb University Hospital Center, Clinical Department of Internal Medicine, Department of Nephrology,
Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, Croatia*

Kidney transplantation is the preferred method of treatment of end-stage renal disease, which significantly improves the quality of life, but also increases survival when compared to dialysis. Prevention of acute or chronic rejection demands the use of immunosuppression. However, nephrotoxicity, hepatotoxicity, cardiovascular disease, post-transplantation diabetes mellitus, chronic graft dysfunction and dyslipidemia may all occur as complications of immunosuppressive therapy. Dyslipidemia is a significant problem in renal transplant recipients due to the fact that it increases the risk of cardiovascular mortality in patients in whom the risk is already higher than in the general population. Very often, there is an interaction between immunosuppressive drugs, especially cyclosporine, and drugs that are used in the treatment of dyslipidemia. We present a case of a patient who developed severe hepatotoxicity after the introduction of atorvastatin in a cyclosporine-based immunosuppressive regimen. After discontinuation of atorvastatin and replacement of cyclosporine with everolimus, liver chemistries returned to normal values.

Key words: kidney transplantation, cyclosporine, atorvastatin, everolimus, liver damage