

Tratamento hipolipemiante em situações especiais – Pós-transplante e/ou terapia imunossupressora

Hypolipidemic treatment under special conditions: Posttransplant and/or immunosuppressive therapy

Maria Cristina de Oliveira Izar.

Setor de Lipídes, Aterosclerose e Biologia Vascular, Disciplina de Cardiologia UNIFESP – EPM.

Existem dados limitados sobre o uso concomitante de agentes hipolipemiantes e drogas imunossupressoras. As melhores evidências provêm do uso de estatinas e ciclosporina. Em termos farmacodinâmicos, estas duas drogas têm substratos diferentes. No tocante a farmacocinética, as estatinas não modificam as concentrações plasmáticas de ciclosporina. Entretanto, quando combinada a qualquer estatina, um controle rigoroso dos níveis de ciclosporina é recomendado, levando-se em conta o seu estreito intervalo terapêutico. Ciclosporina afeta a área sob a curva de muitas estatinas, pela inibição do CYP450 3A4, aumentando a exposição sistêmica dessas drogas. Pravastatina se apresenta como o composto de maior segurança, uma vez que é glucuronidado. A área sob a curva para as outras estatinas (simvastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina e rosuvastatina) pode aumentar em graus variáveis de acordo com o seu sítio de metabolização, extração hepática pelo OATP-transportador, secreção biliar, excreção renal, e extrusão da droga pelo sistema MDR.

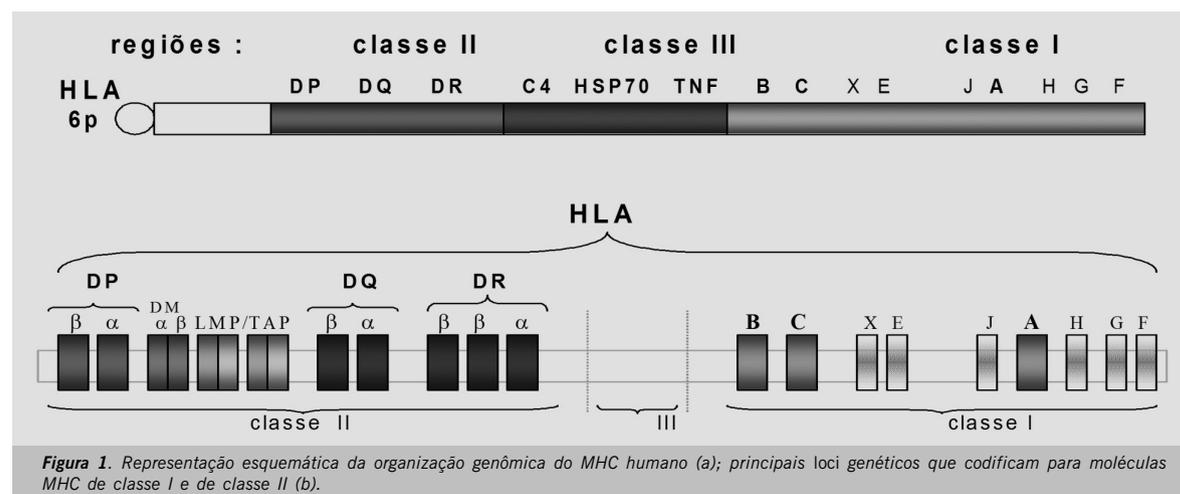
There are limited data regarding the use of hypolipidemic agents concomitantly with immunosuppressive drugs. Best evidence is provided for the use of statins and cyclosporine. In terms of pharmacodynamics, these two drugs have different substrates. In respect to pharmacokinetics, statins usually do not modify serum concentrations of cyclosporine, however when combined with any statin a careful monitoring of cyclosporine levels is recommended, due to a narrow therapeutic window of the immunosuppressive agent. Conversely, cyclosporine does affect the area under the curve for many statins, by inhibiting the CYP450 3A4, thus increasing systemic exposure to statins. Pravastatin appears to be the safest compound, once it is glucuronized. The area under the curve for the other statins (simvastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin, and rosuvastatin) can be increased in variable degrees according to the site of metabolization, liver extraction by OATP-C transporter, biliary secretion, renal excretion, and drug extrusion by the MDR system.

PALAVRAS-CHAVE

Transplante renal, terapia imunossupressora, estatinas, ciclosporina

KEY WORDS

Renal transplantation, immunosuppressive therapy, statins, cyclosporine



IMUNOLOGIA DOS TRANSPLANTES

O transplante é uma situação inusitada que envolve a formação de anticorpos pelos linfócitos T do indivíduo receptor (alorreativos), decorrente de diferenças de aloantígenos (moléculas de MHC) entre doador e receptor. Essas moléculas de MHC ou *Major Histocompatibility Complex* recebem no homem o nome de HLA (antígeno de histocompatibilidade humana). O HLA compreende um conjunto de genes que codificam glicoproteínas de superfície celular e são altamente polimórficos, permitindo ampla variabilidade (figura 1)¹.

O reconhecimento de aloantígenos pelos linfócitos T ativados pode-se dar por via direta (mediado por células apresentadoras de antígenos profissionais - APCs do doador) e por via indireta (mediado por APCs do receptor) (figura 2). Por via direta, ocorre a migração de células APCs do doador (enxerto) para linfonodos regionais, enquanto por via indireta, há o processamento e apresentação de aloantígenos por APCs do receptor¹.

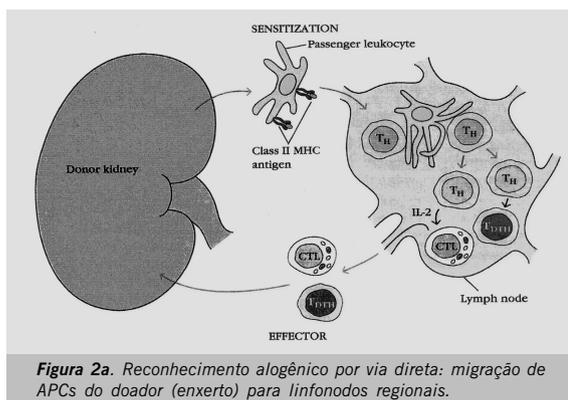


Figura 2a. Reconhecimento alógeno por via direta: migração de APCs do doador (enxerto) para linfonodos regionais.

de órgãos sólidos e representa o principal obstáculo no sucesso a longo prazo desses transplantes. Muitos dos mecanismos fisiopatológicos são comuns à reestenose e à aterosclerose².

IMUNOSSUPRESSORES

Embora a pesquisa de compatibilidade entre doador e receptor para antígenos MHC tenha sido de grande importância, o desenvolvimento de agentes farmacológicos e de anticorpos antilinfócitos que interferem no processo de rejeição tiveram um papel fundamental no sucesso dos transplantes de órgãos durante as últimas duas décadas. Houve grande progresso no entendimento dos mecanismos imunológicos da rejeição do aloenxerto e da doença do enxerto versus hospedeiro. O papel dos anticorpos, das células apresentadoras de antígenos, dos linfócitos T citotóxicos e auxiliares, das moléculas imunes de superfície celular, dos mecanismos de sinalização e das citocinas liberadas nesse processo ainda não são totalmente claros. A sua

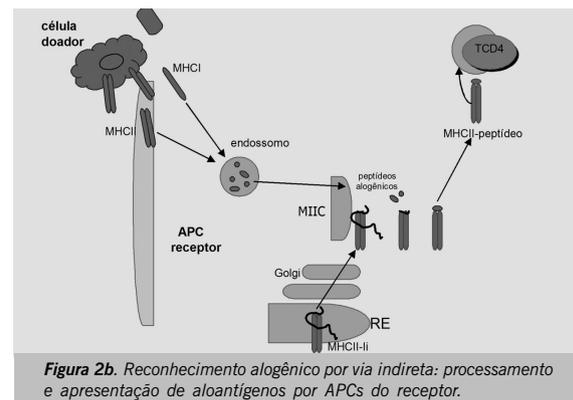


Figura 2b. Reconhecimento alógeno por via indireta: processamento e apresentação de aloantígenos por APCs do receptor.

A integração dessas respostas leva à ativação e recrutamento de linfócitos T CD4+, produção de citocinas inflamatórias, tais como IL-2, interferon gama, além de ativação de linfócitos T CD8+, ou citotóxicos, responsáveis pela lise celular¹.

A rejeição crônica é a principal complicação dos transplantes com um papel central dos linfócitos T CD4+ ativados. Na forma hiperaguda ocorrem dano endotelial, ativação do endotélio, inflamação e trombose. Na forma aguda ocorre endotelite, dano celular e inflamação intersticial, com infiltração de lipoproteínas e células inflamatórias e, nas formas crônicas, existe proliferação miointimal na parede vascular com obliteração do vaso. A arteriopatia do aloenxerto é um processo proliferativo da íntima vascular que ocorre em todos os transplantes

compreensão tem levado ao desenvolvimento de novos agentes imunossupressores cujo alvo são vários dos componentes do processo de rejeição³.

Os fármacos imunossupressores foram desenvolvidos para bloquear a sinalização de linfócitos T, atuando quer na sua ativação, na proliferação celular, na produção de interleucina 2 e de moléculas co-estimulatórias. Entretanto, estes fármacos promovem alterações metabólicas como a resistência à insulina, hipertensão arterial, dislipidemia, que variam na sua intensidade dependendo da classe do fármaco. A ciclosporina e a prednisona causam principalmente hipertensão e dislipidemia; o sirolimus é principalmente hiperlipemiante, enquanto o tacrolimus é o mais diabotogênico. A azatioprina e o micofenolato mofetil são os que causam menos alterações (Quadro I e Tabela I)⁴.

Tabela I. Efeito relativo dos diferentes imunossupressores nos fatores de risco cardiovasculares após transplante.

	AZA ou MMF	Prednisona	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirolimus
Hipertensão	-	↑↑	↑↑	↑	-
Dislipidemia	-	↑↑	↑↑	-	↑↑↑
Diabetes	-	↑	↑	↑↑	-

Comparação semiquantitativa do efeito relativo de cada agente imunossupressor nos fatores de risco cardiovascular. Abreviações: AZA = azatioprina; MMF = micofenolato mofetil. Adaptado de Boots JM et al. *Drugs*. 2004;64:2047-73.

Imunossupressores

- **Corticosteróides:** promovem disfunção endotelial, hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus, diminuem a fibrinólise.
- **Ciclosporina:** inibidor da calmodulina-calcineurina: além de promover as mesmas alterações do corticóide é também nefrotóxica.
- **Tacrolimus:** tem um efeito mais favorável no risco cardiovascular do que a ciclosporina e é menos nefrotóxico. Tem pouco efeito nos lípides e na PA, porém é mais diabotogênico, no período imediatamente após o Tx
- **Sirolimus:** inibidor da calmodulina-calcineurina- efeitos nos lípides, porém podem ser contrabalanceados pelos anti-proliferativos.
- **Micofenolato mofetil (MMF) e azatioprina:** inibidores de proliferação têm poucos efeitos no sistema cardiovascular. Podem induzir a anemia e indiretamente promover HVE. Entretanto, o MMF tem sido associado a prevenção da vasculopatia crônica por inibir a proliferação de CML vascular.

Quadro I. Classes de fármacos imunossupressores e suas principais alterações metabólicas. Adaptado de Boots JM et al. *Drugs.* 2004;64:2047-73.

Tais alterações, induzidas pelos agentes imunossupressores, aliadas à inflamação crônica por ativação dos linfócitos T levam à perda do aloenxerto, que se constitui atualmente na principal limitação dessa modalidade de tratamento.

São considerados fatores de risco para a rejeição as alterações metabólicas no pós transplante (diabetes, dislipidemia), a hipertensão arterial pós transplante, os episódios de rejeição aguda e o uso de imunossupressores⁵ (Quadro II).

As dislipidemias, em particular, são alvo de atenção e de indicação de terapêutica farmacológica. As principais classes de fármacos utilizadas, os inibidores da hidroximetilglutaril-CoA redutase, ou as estatinas, são agentes bastante efetivos não apenas no controle do distúrbio metabólico, mas também apresentam propriedades anti-inflamatórias que as tornam coadjuvantes no tratamento da rejeição dos aloenxertos. Entretanto, é fundamental o conhecimento das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas tanto dos hipolipemiantes como dos imunossupressores para um adequado manejo terapêutico, minimizando-se os riscos de toxicidade muscular e hepática.

Fatores de Risco CV no Pós- Tx

- Dislipidemia: Elevações persistentes do colesterol total, LDL-C e triglicérides.
- Diabetes pós-Tx
- Hipertensão Pós-Tx
- Fatores imunológicos (episódios de rejeição aguda)
- Uso de imunossupressores

Quadro II. Fatores de risco para a perda do aloenxerto. Adaptado de Fellstrom B. *Bio Drugs.* 2001;15(4):261-78.

TERAPÊUTICA HIPOLIPEMIANTE NO PÓS-TRANSPLANTE

A terapêutica hipolipemiante nos pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos tem sua indicação pela presença de dislipidemia e outros fatores de risco tanto decorrentes do pós-transplante e / ou do uso de imunossu-

pressores, como de fatores de risco ou doença aterosclerótica pré-existent. Assim, as indicações para o tratamento e as metas a serem atingidas são aquelas preconizadas para a população em geral. Devem-se empregar os algoritmos das tabelas do NCEP/ATP III⁶ para determinação da indicação da instituição de medidas farmacológicas ou não farmacológicas.

Os inibidores da hidroximetilglutaril CoA redutase são uma classe de fármacos efetiva para o tratamento da hipercolesterolemia e que têm demonstrado reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares^{7,8}.

FARMACOLOGIA DOS HIPOLIPEMIANTE E AGENTES IMUNOSSUPRESSORES

Serão analisados os efeitos farmacocinéticos das estatinas, dos fibratos isoladamente e quando usados concomitantemente com os imunossupressores. Os aspectos farmacodinâmicos desses fármacos não serão abordados, já que todos possuem sítios de atuação específicos.

ESTATINAS

Os ensaios clínicos com as estatinas testaram a eficácia, tolerabilidade e efeitos adversos desses fármacos. Os efeitos mais comuns são, em geral, leves e transitórios, como sintomas gastrointestinais, cefaléia, e rash^{6,7}. Os eventos adversos mais importantes associados ao uso de estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina) são as elevações transitórias nas transaminases hepáticas e a miopatia. Pacientes em uso de múltiplos fármacos com potencial interação farmacocinética surgem como um importante fator na determinação do perfil de segurança das estatinas. Existem diferenças farmacológicas entre as estatinas que podem afetar a sua segurança e o seu potencial de interação com outros fármacos⁹. Dados do *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA¹⁰ sobre eventos adversos sugerem que a incidência desses eventos possa ser maior na prática clínica onde os pacientes não são monitorados com a mesma periodicidade dos estudos clínicos randomizados.

As estatinas diferem entre si no grau de inibição da HMG-CoA redutase, na ligação às proteínas plasmáticas e biotransformação. Existem algumas que são administradas em sua forma lactônica (atorvastatina, lovastatina e sinvastatina) como pró drogas, sofrem extração hepática de primeira passagem e são em sua maioria metabolizadas pelas enzimas microsossomais, especialmente pelo citocromo P450 (CYP) 3A4, com exceção da fluvastatina, que utiliza o CYP 2C9, rosuvastatina (mínima metabolização CYP2C9/2C19) e da pravastatina, que sofre glucuronidação no citoplasma e não utiliza essas enzimas microsossomais^{9, 11,12}.

Dados de literatura sobre a interação entre estatinas e imunossuppressores restringem-se à associação de ciclosporina e estatinas. Entretanto, de modo geral, e independentemente de utilizarem as enzimas microssomais do citocromo P450, as estatinas não afetam as concentrações de ciclosporina de forma significativa. Entretanto, considerando-se o estreito intervalo terapêutico da ciclosporina e a grande variabilidade inter-individual dos seus níveis, é recomendável que os níveis de ciclosporina sejam monitorados no início do tratamento com estatinas e quando houver ajustes de doses em pacientes transplantados. Outro aspecto reside no fato de que a maioria dos estudos avalia os valores na fase "vale", e não a área sob a curva (AUC) da ciclosporina. Estudos em que se realizou a área sob a curva da ciclosporina (AUC_{CSA}) mostram uma redução numérica, mas não significativa na exposição sistêmica à ciclosporina¹⁴⁻¹⁶. A Tabela II mostra a atuação desses fármacos com relação ao sistema microssomal.

Tabela II. Fármacos que atuam no sistema microssomal	
Substratos do CYP (estatinas)	Inibidores
CYP 3A4	
Atorvastatina	Ciclosporina
Lovastatina	ATacrolimus
Sinvastatina	Corticosteróides
CYP 2C9	
Rosuvastatina (2C19, mínima)	x
Fluvastatina	

Com relação ao efeito da ciclosporina sobre a farmacocinética das estatinas sabe-se com base em revisão de literatura que a exposição sistêmica das estatinas é várias vezes maior em pacientes tratados com ciclosporina^{13,16}. O principal problema desses estudos é a falta de controles apropriados que não estejam sob uso de ciclosporina. Assim, os controles para os estudos farmacocinéticos são realizados em voluntários saudáveis, ou em pacientes transplantados que não receberam ciclosporina, mas tratados com outros agentes imunossuppressores e numa situação mais estável.

Efeitos dos hipolipemiantes na farmacocinética da ciclosporina	
Estatinas:	metabolismo CYP 3A4 (lova, sinva, atorva) mesma via de metabolização da CSA fluva e rosuva - CYP 2C9, ceriva - CYP2C8 prava - glucuronidação não afetam ou afetam pouco a AUC da CSA
Fibratos:	ligam-se a proteínas plasmáticas, metabolismo CYP3A4, excreção renal. não modificaram [CSA] em 48 Tx cardíacos ou [CSA] discretamente reduzidas em Tx renal
Óleos de peixes -	não afetam a AUC da CSA (microemulsão)
Sequestrantes de ácidos biliares -	nenhum efeito (inibição da absorção)
Orlistat -	reduz em 50% a AUC da CSA (inibição da absorção)
Probucol -	reduz em até 30% a AUC da CSA (inibição da absorção) <i>CSA oral vs. EV</i>
Quadro III. Efeitos dos hipolipemiantes na farmacocinética da ciclosporina.	

Quanto ao tipo de órgão transplantado há relatos mostrando que o aumento da exposição sistêmica às estatinas é maior em pacientes transplantados cardíacos do que nos renais¹⁷.

Os Quadros III e IV mostram os efeitos dos hipolipemiantes na farmacocinética da ciclosporina e os efeitos da ciclosporina na farmacocinética dos hipolipemiantes, respectivamente.

A pravastatina é o fármaco com menor potencial de interação pela co-administração de ciclosporina, por ser a glucuronidação sua principal via de metabolização¹⁴. Um resumo dos estudos em que a ciclosporina foi co-administrada às estatinas é apresentado no Quadro V.

Efeitos da Ciclosporina na Farmacocinética dos Hipolipemiantes	
Estatinas:	1ª passagem - OATP - C excreção biliar e renal - transportador MDR metabolismo CYP 3A4, CYP 2C9, glucuronidação aumentam em graus variáveis a AUC das estatinas
Fibratos Probucol Orlistat Ômega 3	Não há estudos
Quadro IV. Efeitos da ciclosporina na farmacocinética dos hipolipemiantes.	

Estudos de Interação de Ciclosporina e estatinas				
Estudo	Vastatina	Mudança na AUC_{CSA}	Mudança na $AUC_{vastatina}$ (%)	p
Olbricht et al	Lovastatina 20 mg/d - 28 d	±	+1900	-
Olbricht et al	Pravastatina 20 mg/d - 28 d	±	+400	-
Much et al	Cerivastatina 0,2 mg/d - 7 d	±	+400	ns
Asberg et al	Atorvastatina 10 mg/d - 28 d	-9,5	+500	0,013
Goldberg et al	Fluvastatina 20 mg/d - 14 d	-	+200	-
Simonson et al	Rosuvastatina 10 - 20 mg/d - d	±	+700-1000	-

AUC_{CSA} = área sob as concentrações sanguíneas vs. curva de tempo da CSA
Asberg A. Drugs 2003;63:367-78
Simonson et al. Clin Pharmacol Ther 2004;76:167-77

Quadro V. Principais estudos farmacocinéticos com estatinas e ciclosporina.

Outros aspectos importantes relacionam-se ao transporte desses fármacos. As formas lactônicas da atorvastatina, sinvastatina, e lovastatina inibem o transporte via glicoproteína P (P-gp) de maneira dose-dependente¹⁸. Entretanto, nem a pravastatina ou a fluvastatina, nem as formas acídicas da atorvastatina, sinvastatina e lovastatina mostraram *in vitro* inibição significativa da P-gp. Outras moléculas transportadoras parecem estar envolvidas no transporte das estatinas em diferentes compartimentos do organismo. A maioria das estatinas parece também ser transportada por um transportador hepático específico

Rabdomiólise em imunossuprimidos usando estatinas

Fármaco	número de casos
Sinvastatina -	31
Cerivastatina -	1
Atorvastatina -	5
Pravastatina -	2
Lovastatina -	12
Fluvastatina -	0
Rosuvastatina -	?

Quadro VI. Número de casos de rabdomiólise associados à ciclosporina. Adaptado de Bellosa et al. *Circulation* 2004;109 (Suppl III): III-50-III57.

OATP2 (*Human Hepatic Organic Anion Transporting Polypeptide*) (Figura 3)¹⁹. Esses transportadores correspondem a traços herdados complexos, com influências de fatores genéticos e ambientais. Foram identificados diversos polimorfismos nos genes MDR-1, que codificam as glicoproteínas-P, bem como nos OATPs, permitindo assim grande variabilidade nas respostas de extração hepática de um fármaco, de sua extrusão celular, com um efeito variável na biodisponibilidade desse fármaco e também no potencial para efeitos adversos (Figura 3).

A interação com o transporte das estatinas no fígado pode resultar em diferentes alterações farmacocinéticas ambas podendo explicar o aumento na exposição sistêmica observada *in vivo*. Como as estatinas são principalmente distribuídas ao fígado, uma restrição no transporte nesse órgão poderia reduzir significativamente o volume de distribuição da droga, resultando em um aumento de sua concentração plasmática. Por outro lado, um menor transporte hepático das estatinas poderia induzir uma diminuição de sua taxa de remoção, por reduzir a disponibilidade de enzimas que metabolizam e/ou inibem a sua excreção biliar. Curiosamente, apesar da maior exposição sistêmica desses fármacos durante a co-administração de ciclosporina, o efeito hipolipemiante foi semelhante ao observado em pacientes não expostos à ciclosporina¹⁴. Em publicação recente, Bellosa et al. relataram os casos de rabdomiólise associados ao uso de outros fármacos associados às estatinas²⁰. Os casos em que a ciclosporina foi o fármaco suspeito são apresentados no Quadro VI, sendo

que em números absolutos houve um maior número de rabdomiólises com o uso da sinvastatina^{20, 21}.

FIBRATOS

Os derivados do ácido fólico são também metabolizados primariamente por via microsossomal (P450), possuem alta ligação protéica, mas os seus metabólitos são excretados principalmente pelo rim²². As suas propriedades farmacocinéticas foram revistas²³ e quanto às interações com ciclosporina A, apenas as concentrações na fase “vale” foram medidas. Estudos em que foram utilizados ciclosporina e genfibrozil mostraram que pacientes transplantados renais não apresentaram modificações significativas quer nas doses, quer nas concentrações “vale” de ciclosporina²⁴. O mesmo ocorreu para transplantados cardíacos tratados com genfibrozil²⁵, embora tenha sido descrito um decréscimo das concentrações de ciclosporina com esse fármaco, em outro estudo²⁶. Para o fenofibrato, outro estudo não mostrou alterações nas concentrações de ciclosporina²⁷. As características farmacocinéticas da co-administração de fibratos e ciclosporina são sumarizadas nos Quadros III e IV.

Já os efeitos da ciclosporina sobre as concentrações de fibratos não foram explorados sob o aspecto farmacocinético.

OUTROS FÁRMACOS

HIPOLIPEMIANTE

Os sequestrantes de ácidos biliares podem interferir com a absorção de fármacos como resultado de ligações inespecíficas no trato gastrointestinal. Entretanto, foi relatado, em um estudo com colestiramina e ciclosporina, ausência de alterações significantes das concentrações “vale” ou da AUC da ciclosporina²⁴.

O probucol afeta a absorção da ciclosporina por mecanismos não elucidados, sendo observadas reduções de até 30% na concentração de ciclosporina durante o tratamento por via oral com probucol²⁸, sem efeito significativo quando da sua administração endovenosa.

- Regulação dos transportadores de fármacos e sais biliares no fígado e intestino
- Genéticos: polimorfismos no gene MDR, no OATP
- Influenciando a captação hepática e o efeito de primeira passagem; extrusão do fármaco para a luz intestinal
- ↑ expressão de MDR 1
↓ biodisponibilidade de CSA
- Estatinas são ligantes de PXR

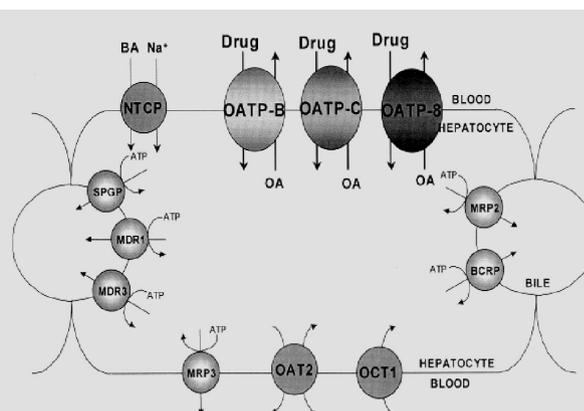


Figura 3. Fatores que influenciam a biodisponibilidade de um fármaco: genéticos e ambientais.

Nos pacientes com lúpus, estudos com espessamento intimal de carótidas e dados de registros evidenciam que as taxas de eventos coronarianos entre esses pacientes é cerca de dez vezes maior. A inflamação aguda, a ativação do sistema imune com produção de espécies reativas de oxigênio favorece a fragmentação da apolipoproteína B e sua captação por macrófagos, acelerando a formação das lesões ateroscleróticas^{40,41}. A ocorrência de anticorpos anticardiolipina no LES foi também considerada como um fator predisponente à doença coronariana. Além disso, anticorpos para a apolipoproteína A2 e apolipoproteína H, encontrados no LES comprometem o metabolismo do HDL e afetam a coagulação, respectivamente⁴² (Quadro VII).

As estatinas poderiam não apenas controlar a dislipidemia desses pacientes, mas por seus efeitos imunomodulatórios, reduzir o processo inflamatório vascular, com potencial efeito benéfico além da redução lipídica.

Situações clínicas tais como a artrite reumatóide, a esclerose múltipla, a doença de Alzheimer, entre outras, são condições em que as estatinas têm sido utilizadas

com esse objetivo. Um estudo com pacientes portadores de artrite reumatóide, TARA (Treatment with Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis), está em andamento e irá avaliar os efeitos do hipolipemiante nessa condição clínica.

CONCLUSÃO

A segurança e a tolerabilidade dos hipolipemiantes dá suporte ao seu uso em diversas situações clínicas para o controle das dislipidemias. A rhabdomiólise é uma complicação séria, mas que ocorrem raramente com o uso desses fármacos. Os mecanismos moleculares e bioquímicos que levam a estas alterações não estão totalmente esclarecidos. O conhecimento e a atenção apropriados para o potencial de eventos adversos, especialmente quando esses fármacos são utilizados em associação com imunossupressores, podem reduzir consideravelmente o risco dessas complicações. Os distintos perfis farmacocinéticos das estatinas e dos imunossupressores devem ser considerados na escolha da melhor associação de fármacos.

REFERÊNCIAS

- 1- Meyer D, Thompson G. How selection shapes variation of the human major histocompatibility complex: a review. *Ann Hum Genet* 2001;65:1-26
- 2- Mitchell RN. Allograft arteriopathy: pathogenesis update. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:33-40
- 3- Buckley RH. Transplantation immunology: organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S733-44
- 4- Boots JM, Christiaans MH, van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs*. 2004;64:2047-73
- 5- Fellstrom B. Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease. *BioDrugs* 2001;15:261-78
- 6- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143-421
- 7- Mahley RW, Bersot TP. Drug Therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York:McGraw Hill;2001:971-1002
- 8- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22
- 9- Corsini A, Bellosa S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84:413-28
- 10- Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002;36:288-95
- 11- Slater EE, MacDonald JS. Mechanism of action and biological profile of HMG CoA reductase inhibitors. *Drugs* 1998;36(Suppl 3):72-82
- 12- MacDonald RH Jr. Lipid-lowering drugs and atherosclerosis. In: Brody TM, editor. *Human Pharmacology: molecular to clinical*. 3rd ed..St. Louis:Mosby;1998.p.286-94
- 13- Asberg A. Interaction between cyclosporine and lipid-lowering drugs. *Drugs* 2003;63:367-78
- 14- Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, et al. Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses. *Clin Pharmacol* 1997;62:311-21
- 15- Asberg A, Hartmann A, Fjeldsa E, et al. Bilateral pharmacokinetic interaction between cyclosporine A and atorvastatin in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2001;16:141-6
- 16- Muck W, Mai I, Fritsche L, et al. Increase in cerivastatin systemic exposure after single and multiple dosing in cyclosporine-treated kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:251-61
- 17- Gullestad L, Nordal KP, Berg KJ, et al. Interaction between lovastatin and cyclosporine A after heart and kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:2163-5
- 18- Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, et al. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol* 2000;40:91-8
- 19- Hsiang B, Zhu Y, Wang Z, et al. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2): identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem* 1999;274:3761-8
- 20- Bellosa S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins. Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109(Suppl III):III-50-III-57
- 21- Simonson SG, Raza A, Martin PD, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered on antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:167-77
- 22- Miller Db, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibrin acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet* 1998;34:155-62
- 23- Pisanti N, Stanziale P, Imperatore P, et al. Lack of effect of gemfibrozil on cyclosporine blood concentrations in kidney-transplanted patients. *Am J Nephrol* 1998;18:199-203
- 24- Pflugfelder PW, Huff M, Oskals R, et al. Cholesterol-lowering therapy after heart transplantation: a 12-month randomized trial. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:613-22

- 25- Fehrman-Eckholm I, Jogestrand T, Angelin B. Decreased cyclosporine levels during gemfibrozil treatment of hyperlipidemia after kidney transplantation. *Nephron* 1996;72:483
- 26- Boissonnat P, Salen P, Guidollet J, et al. The long-term effects of the lipid-lowering agent fenofibrate in hyperlipidemic heart transplant recipients. *Transplantation* 1994;58:245-7
- 27- deLorgeril M, Boissonnat P, Bizollon CA, et al. Pharmacokinetics of cyclosporine in hyperlipidaemic long-term survivors of heart transplantation: lack of interaction with the lipid-lowering agent, fenofibrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:161-5
- 28- Sugimoto K, Sakamoto K, Fujimura A. Decrease in oral bioavailability of cyclosporine A by coadministration of probucol in rats. *Life Sci* 1997;60:173-9
- 29- Kovarik JM, Mueller EA, van Bree JB, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation: a multicenter investigation in kidney transplant patients. *Transplantation* 1994;58:658-63
- 30- Zhi J, Moore R, Kanitra L, et al. Pharmacokinetic evaluation of the possible interaction between selected concomitant medications and orlistat at a steady state in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1011
- 31- Raggatt LJ, Partridge N. HMG-CoA reductase inhibitors as immunomodulators. Potential use in transplant rejection. *Drugs* 2002;62:2185-91
- 32- Kwak B, Mulhaupt F, Veillard N, Pelli G, Mach F. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits IFN- α induced MHC class II expression in human vascular endothelial cells. *Swiss Med Wkly* 2001;131:41-6
- 33- Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: mechanisms and functional consequences. *A Rev Biochem* 1996;65:241-69
- 34- Rossen RD. HMG-CoA reductase inhibitors: a new class of anti-inflammatory drugs? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1218-9
- 35- Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Assessment of LEscor in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. *Lancet* 2003;361:2024-31
- 36- Mehra MR, Uber PA, Vivekananthan K, et al. Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1609-14
- 37- Mehra MR, Raval NY. Metaanalysis of statin and survival in de novo cardiac transplantation. *Transplantation Proc* 2004;36:1539-41
- 38- Brink I, Thiele B, Burmeser GR, Trebeljahr G, Emmrich F, Hiepe F. Effects of anti-CD4 antibodies on the release of IL-6 and TNF-alpha in whole blood samples from patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:723-30
- 39- Wierzbicki AS. Role of lipid-lowering in transplantation. *Int J Clin Pract* 1999;53:54-9
- 40- Ryan M, Owens D, Kibrice B, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Antibodies to oxidized lipoproteins and their relationship to myocardial infarction. *Q J Med* 1998;91:411-5
- 41- Orenkov AN, Kalemich OS, Tertov VV, et al. Diagnostic value of immune cholesterol as a marker of atherosclerosis. *J Cardiovasc Risk* 1995;2:459-66
- 42- Wierzbicki AS. Lipids, cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:194-201