

17. Leki immunosupresyjne

Do grupy leków immunosupresyjnych zaliczamy środki o różnej budowie chemicznej i mechanizmie działania, których wspólną cechą stanowi to, że zmniejszają one aktywność układu immunologicznego. Leki te są stosowane:

- w celu zapobiegania odrzutom przeszczepów szpiku, nerek, serca, płuc, wątroby, rogówki oka i (rzadko wykonywanego) przeszczepu trzustki;
- w leczeniu chorób autoimmunologicznych, zwanych też chorobami z autoagresji, m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów, stwardnienia rozsianego, nużliwości mięśni (*myasthenia gravis*), toczenia rumieniowatego układowego, pęcherzycy, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna (*ileitis terminalis*).

Omawiane leki działają nieswoiście i wywołują podobne objawy niepożądane. Najgroźniejszymi z nich są: rozwój różnego rodzaju zakażeń o ciężkim przebiegu i rozwój nowotworów.

Ponadto często wywołują: nadciśnienie, dyslipidemie, hiperglikemię, owrzodzenia żołądka oraz uszkodzenie wątroby i nerek, nierzadko o dużym nasileniu.

Wyróżniamy następujące grupy leków immunosupresyjnych:

- glikokortykosteroidy;
- leki cytostatyczne;
- przeciwciała monoklonalne;
- leki działające na immunofiliny: cyklosporyna, takrolimus, sirolimus (rapamycyna), ewerolimus;

- leki niesklasyfikowane: interferony, białko wiążące TNF (czynnik martwicy nowotworów) i kwas mykofenolowy.

Ponieważ zastosowanie leków immunosupresyjnych w leczeniu chorób z autoagresji zostało przedstawione w odpowiednich rozdziałach dotyczących farmakoterapii tych zespołów chorobowych, w niniejszym rozdziale zostaną opisane leki stosowane w celu zapobiegania odrzutom przez organizm biorcy narządów przeszczepionych.

Wyróżnia się trzy rodzaje odrzutu narządów przeszczepionych:

1. Odrzut natychmiastowy, występujący w ciągu kilku minut po zabiegu. W tej sytuacji występuje konieczność natychmiastowego usunięcia przeszczepu, aby uchronić chorego przed ciężkim uogólnionym stanem zapalnym.
2. Odrzut ostry, występujący po tygodniu od wszczepienia narządu.
3. Odrzut przewlekły, pojawiający się po miesiącu od wykonania zabiegu. Jego przyczyną jest pojawienie się przeciwciał oraz oporności komórek innych narządów wobec narządu przeszczepionego.

Leki immunosupresyjne zapobiegające odrzutowi przeszczepu podaje się przed zabiegiem i po przeszczepie – „dożywno”.

Pierwszym lekiem stosowanym w przeszczepach był cytotatyk **azatiopryna** (*Imuran*), stosowana obecnie tylko w leczeniu chorób z autoimmunoagresji. Chorym przed przeszczepem i po przeszczepie podaje się zawsze dwa leki. Jednym z nich jest stosowany u każdego chorego lek z grupy glikokortykosteroidów, najczęściej prednizon lub metyloprednizolon (p. część I, rozdz. 4). Drugi lek wybiera się spośród niżej wymienionych środków:

- inhibitory kalcyneuryny: cyklosporyna, takrolimus;
- leki łączące się z immunofiliną, niewpływające na kalcyneurynę: syrolimus;

- przeciwciała monoklonalne przeciw receptorom interleukiny 2: muronobab, basyliksymab, daklizumab.

Cyklosporyna (ciclosporine, *Cicloral*, *Sandimmun*) jest 11-aminokwasowym polipeptydem otrzymywanym z grzybów *Tolypocladium inflatum*.

Mechanizm działania immunosupresyjnego leku polega na łączeniu się z białkiem cyklofiliną, należącym do grupy białek cytoplazmatycznych, immunofilin wiążących się z substancjami immunosupresyjnymi. Powstały kompleks obu związków chemicznych hamuje działanie kalcyneuryny 2, która pobudza rozmnażanie i różnicowanie się limfocytów T. Kalcyneuryna jest fosfatazą białkową 2B. Drugim elementem mechanizmu działania cyklosporyny jest hamowanie przez nią syntezy limfokin, które stanowią podgrupę cytokin produkowanych przez limfocyty T pobudzających funkcję układu immunologicznego i mających właściwości „zabójców” komórek zapalnych i nowotworowych. W konsekwencji występuje osłabienie działania limfocytów efektorowych T.

Objawy niepożądane: cyklosporyna działa bardzo toksycznie na nerki, dlatego coraz częściej zastępuje się ją mniej nefrotoksycznymi nowymi lekami immunosupresyjnymi omówionymi poniżej. Ponadto wywołuje nadciśnienie, uszkodzenie wątroby i zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego.

Dawkowanie: 10–15 mg/kg mc. *p.o.* na 4–12 h przed zabiegiem przeszczepienia narządu; dawkę tę podaje się przez 1–2 tygodnie po zabiegu, a następne dawki dobiera się w zależności od stężenia leku we krwi (terapia monitorowana), rodzaju przeszczepu i stopnia nasilenia objawów niepożądanych.

Podjęmuje się próby leczenia autyzmu u dzieci, neuropatii cukrzycowej i depresji starczej za pomocą cyklosporyny w dawce 80 mg/24 h.

Takrolimus (tacrolimus, *Prograf*) jest otrzymywany z grzybów rodzaju *Streptomyces*.

Mechanizm działania immunosupresyjnego tego leku jest taki sam jak w przypadku cyklosporyny (hamowanie aktywności kalcyneuryny). Takrolimus wywiera znacznie słab-

sze działanie nefrotoksyczne. Jest stosowany głównie po przeszczepieniu nerek i wątroby, a w niektórych ośrodkach transplantologii również po przeszczepieniu serca lub płuc oraz po równoczesnym przeszczepieniu serca i płuc.

Objawy niepożądane: takrolimus stosowany w bardzo dużych dawkach działa neurotoksycznie.

Dawkowanie: najpierw podaje się 0,05–0,1 mg/kg mc./24 h w ciągłym wlewie *i.v.*, który rozpoczyna się 6 h po zabiegu, następnie, gdy zaistnieją warunki doustnego podawania leku stosuje się go w dawkach 0,15–0,3 mg/kg mc./24 h w dwóch dawkach podzielonych co 12 h; leczenie doustne rozpoczyna się po 12 h od zakończenia ostatniego wlewu *i.v.*

Konieczne jest mierzenie stężenia leku we krwi i obserwacja nasilenia objawów niepożądanych (terapia monitorowana).

Syrolimus (sirolimus, *Rapamune*, *Rapamycin*) jest analogiem strukturalnym takrolimusu, lecz mechanizm jego działania immunosupresyjnego jest inny. Wywołuje też inne niż takrolimus objawy niepożądane.

W odróżnieniu od cyklosporyny i takrolimusu, które hamują I fazę aktywacji limfocytów T, syrolimus hamuje II fazę aktywacji, mianowicie transdukcję sygnałów i proliferację klonów. Łączy się z immunofiliną, lecz nie hamuje aktywności kalcyneuryny. Dlatego działa synergistycznie z oboma wymienionymi wyżej lekami immunosupresyjnymi i osłabia ich działanie niepożądane. Ponadto syrolimus hamuje pośrednio aktywność kinaz i fosfatazy limfocytów T, zapobiegając ich różnicowaniu się, i zmniejsza stężenie przeciwciał przeciwko immunoglobulinom: IgM, IgG i IgA.

Zastosowanie: zapobieganie odrzutom allogenicznym przeszczepów narządów, najczęściej w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i cyklosporyną A.

Objawy niepożądane: bóle głowy, zaburzenia gastryczne, rzadziej nadciśnienie, anemia, leukopenia i trombocytopenia, zakażenia dróg oddechowych i żółciowych, zaburzenia rytmu serca.

Dawkowanie: początkowo 6 mg *p.o.* co 12 h, a następnie 2 mg/24 h.

Ewerolimus (everolimus, *Certican*) jest pochodną syrolimusu o podobnym do niego mechanizmie działania immunosupresyjnego. Hamuje sygnał proliferacji i zatrzymuje podział limfocytów T w fazie G₁ cyklu komórkowego. Hamuje kinazę mTOR niezbędną do proliferacji komórek. Lek łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego (90%), ulega biotransformacji w wątrobie do nieaktywnych metabolitów wydalanych z kałem i moczem. W porównaniu z syrolimusem ma większą dostępność biologiczną i krótszy t_{0,5}. Działa synergistycznie z cyklosporyną A.

Zastosowanie: zapobieganie odrzutom przeszczepionych narządów i przewlekłemu zapaleniu naczyń po przeszczepie serca. Stosuje się go także w stentach naczyniowych.

Działania niepożądane: leukopenia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze.

Dawkowanie: 0,75 mg *p.o.* co 12 h, rozpoczynając natchmiast po przeszczepieniu narządu; lek najczęściej stosowany jest razem z cyklosporyną A i glikokortykosteroidami.

Mykofenolan mofetilu (mycophenolate mofetil, *CellCept*).

Mechanizm działania immunosupresyjnego mykofenolanu mofetilu polega na niekonwencjonalnym, selektywnym hamowaniu dehydrogenazy monofosforanu inozyny, podstawowego enzymu dla syntezy nukleotydu guanozyny. Lek hamuje rozrost i proliferację limfocytów T i B pod wpływem stymulacji antygenami, cytokinami i mitogenami. Nie hamuje syntezy cytokin.

Zastosowanie: zapobieganie odrzutom przeszczepów allogenicznych, w tym ostrym odrzutom allogenicznego przeszczepu nerek opornego na leczenie za pomocą dużych dawek glikokortykosteroidów.

Objawy niepożądane: uszkodzenie szpiku, zaburzenia gastryczne.

Dawkowanie: 2,0 g/24 h we wlewie *i.v.*, po przeszczepieniu, w razie ostrego odczynu odrzucenia 3,0 g/24 h we wlewie *i.v.*

Kwas mykofenolowy (mycophenolic acid, *Myfortic*) działa tak samo jak mykofenolan mofetilu.

D a w k o w a n i e: w zapobieganiu odrzutom przeszczepów 720 mg *p.o.* co 12 h.

Przeciwciała monoklonalne są to humanizowane monoklonalne przeciwciała o działaniu immunosupresyjnym zapobiegające ostrym odrzutom przeszczepionych narządów. Składają się z fragmentów mysich i ludzkich wiążących się swoiście z podjednostką alfa receptorów dla interleukiny 2 (IL-2). Receptory te znajdują się w limfocytach T, które pobudzone przez IL-2 powodują szybką proliferację tych limfocytów. Przeciwciała monoklonalne są antagonistami receptorów swoistych dla IL-2.

W celu zapobiegania reakcji ostrych odrzutów przeszczepionych narządów przeciwciała te stosuje się wraz z cyklosporyną A i glikokortykosteroidami. Stosowanie antylimfocytarnych przeciwciał monoklonalnych równocześnie z glikokortykosteroidami oraz innymi lekami immunosupresyjnymi znacznie zmniejszyło częstość występowania ostrych odrzutów u biorców narządów.

Poniżej opisano trzy obecnie stosowane preparaty przeciwciał antylimfocytarnych u chorych z przeszczepionymi narządami.

Daklizumab (daclizumab, *Zenapax*).

D a w k o w a n i e: podany *i.v.* w dawce 1 mg/kg mc. co 14 dni (5-krotnie) osiąga pełne lecznicze stężenie w osoczu; ma niezwykle długi $t_{0,5}$ eliminacji, wynoszący ok. 480 h.

W rok po przeszczepie i zastosowaniu leczenia daklizumabem, cyklosporyną A i glikokortykosteroidami procent przeżycia wynosił (wg różnych źródeł) 88–95.

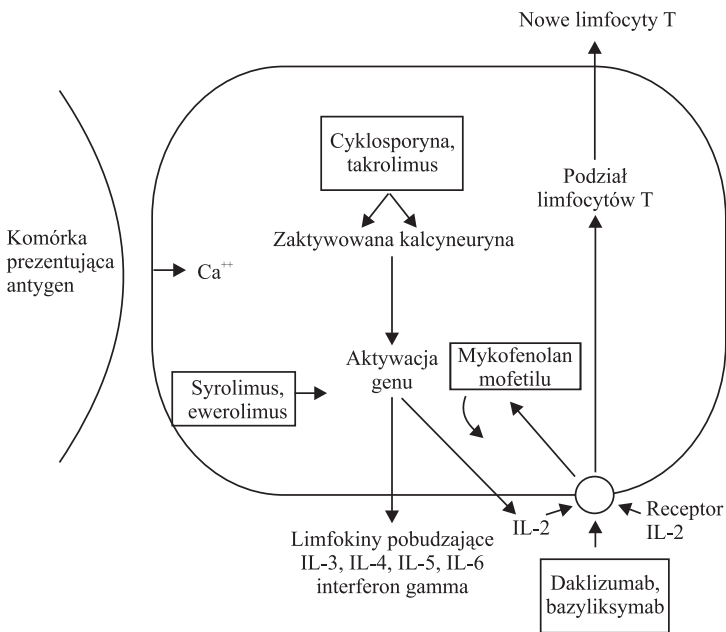
Lek jest dobrze tolerowany. Pierwszą dawkę leku (1 mg/kg mc.) należy podać 24 h przed zabiegiem operacyjnym, a następnie dawkować lek według schematu podanego wyżej.

Bazyliksymab (basiliximab, *Simulect*) działa podobnie do daklizumabu i jest również dobrze tolerowany.

Dawkowanie: 20 mg we wlewie *i.v.* 2 godziny przed zabiegiem oraz 3 doby po przeszczepie. Takie dawkowanie leku powoduje zablokowanie 90% receptorów dla IL-2.

Muromonab-CD3 (muromonab-CD3, *Orthoclone*) jest to mysie przeciwciało monoklonalne wiążące się z antygenem CD3 limfocytów T, stosowane w takich samych przypadkach jak dwa opisane wyżej leki. W odróżnieniu od nich może jednak wywołać poważne objawy niepożądane: obrzęk płuc, zapalenie opon mózgowych, zakażenie wirusem cytomegalii. Wprowadzenie do lecznictwa daklizumabu i bazyliksymabu ograniczyło jego stosowanie.

Mechanizm działania leków immunosupresyjnych przedstawiono na rycinie 10.



Rycina 10. Mechanizm działania leków immunosupresyjnych w limfocytach T.