

Imunosupresiva

Imunosupresiva jsou látky, které potlačují funkci imunitního systému nebo také obecněji látky potlačující zánět. Mohou tak činit buď nespecificky, či specificky, kdy navozují toleranci jen proti určitému antigenu (alergenová terapie atd.). Hlavní indikací jsou různá autoimunitní onemocnění a stav po transplantaci orgánů či kostní dřeně.

Mezi zástupce imunosupresiv řadíme **kortikoidy**, **antiproliferanty** (cytostatika, ale v nižších koncentracích než u nádorů), látky vázající se na imunofiliny (**cyklosporin**) a další. Působí ve většině případů více či méně **nespecificky v potlačování imunitních reakcí** (ovlivňují více než jeden typ imunitních buněk, resp. buněk rozpoznávajících více než jeden konkrétní antigen).

Obecný mechanismus účinku je takový, že **tlumí reaktivitu autoreaktivních, resp. aloreaktivních lymfocytů**. Zároveň ovšem snižují funkce dalších složek imunity včetně lymfocytů normálních, což se projeví potlačením ochrany před patogeny a procesů odstraňování starých a poškozených buněk.

Hlavními nežádoucími účinky při jejich dlouhodobém užívání jsou možné infekční komplikace a vznik nádorových onemocnění. Oslabení imunitního systému musíme brát v úvahu i v případě očkování (vakcinace živými očkovacími látkami se zpravidla u imunosuprimovaných pacientů nedoporučuje, odpověď na neživé může být oslabena). U vybraných zástupců musíme myslet na jejich kontraindikaci v průběhu gravidity a laktaci kvůli teratogenním účinkům.

Velkým pokrokem v imunosupresivní terapii je zavedení tzv. biologické léčby (např. monoklonální protilátky, fúzní proteiny, cytokiny a kinázové inhibitory), které již působí více specificky.

Glukokortikoidy

Jsou odvozeny od přirozených nadledvinových steroidů. Indikovány jsou v celé škále chorob revmatických, idiopatických střevních zánětů, u sarkoidózy, autoimunitní hepatitidy, myasthenie gravis, roztroušené sklerózy, autoimunitní hemolytické anemie, idiopatické trombocytopenické purpury, při prevenci rejekce transplantovaného orgánu, při substituční léčbě adrenální insuficience, aspirační pneumonie, některých neoplastických onemocněních, jako podpora tvorby surfaktantu u hrozícího předčasného porodu a při mnohých dalších situacích.

Nejčastěji se podávají perorálně, ale je možná i pulzní léčba vysokými dávkami i.v., samostatně i v kombinaci s jinými imunosupresivy. **Existují i lokální formy** (kapky, inhalačně, intranasálně, kožní, rektální, intraartikulární).

Mechanismus účinku

Zástupci této skupiny **tlumí expresi genů pro prozánětlivé cytokiny** (IL-1, IL-2, TNF, GM-CSF, IL-8, IL-4, IL-5), adhezivní molekuly a MHC II. třídy. Mají také **negenomové účinky**. Jsou jimi např. vliv na transport sodného a vápenatého iontu v mitochondriích, na tvorbu ATP a **antiedematózní účinky hydrokortisonu** u otoku CNS. Myslet je třeba také na jejich permissivní interakci s katecholaminy a aktivaci nitrobuněčné hormon senzitivní lipázy vedoucí ke zvýšené lipolýze. Podílejí se i na stimulaci sekrece inzulinu a glukagonu podle změn glykémie. Mají tedy **nejen významné imunitní, ale i metabolické účinky**.

V rámci svého **imunosupresivního účinku** vyvolávají změny v krevním obraze a zvyšují genovou expresi β_2 -adrenergických receptorů a IL-10 (podporuje apoptózu lymfocytů a eozinofilů). Působí na počet i funkci leukocytů – **jednorázová aplikace zvyšuje koncentrace neutrofilů** (snižuje se jejich migrace do místa zánětu a zvyšují vyplavení z kostní dřeně) a zároveň redukuje počty cirkulujících lymfocytů, monocytů, eozinofilů a basofilů (redistribuce z krevního řečiště směrem do lymfoidní tkáně). **Potlačují také projevy zánětu** a to jak akutní (tumor, dolor, rubor atd., snížení influx neutrofilů a makrofágů, snížená aktivita T lymfocytů a produkce IgG), tak i chronické (produkce vaziva, snížená aktivita B buněk). Nepřímo inhibují fosfolipázu A2 zvýšením annexinu 1, který blokuje uvolnění arachidonové kyseliny. Mimo to snižují expresi cyklooxygenázy II a přispívají ke stabilizaci membrány bazofilů a žírných buněk (prevence degranulace a snížené uvolňování histaminu).

Jak již bylo zmíněno výše, mají také **vliv na metabolismus glukózy, tuků a bílkovin**. Nadměrné působení glukokortikoidů se projevuje hyperglykemií a glykosurií (**steroidní diabetes**). Stimulují také glukoneogenezu a zvyšují tvorbu a ukládání jaterního glykogenu při současné inhibici příjmu glukózy v buňkách na periférii. Výsledné snížení exprese GLUT-4 snižuje inzulinovou senzitivitu a usnadnění vstupu glukózy do mozku, což může vést k hyperglykémii. To zase vede ke zvýšenému uvolňování inzulinu stimulujícího lipogenezu, což ve výsledku přispívá k rozvoji obezity u pacientů na terapii. Musíme ale myslet i na to, že naopak **glukokortikoidová nedostatečnost může vyústit v hypoglykémii**. V případě proteinů mají proteinokatabolický účinek (stimulují uvolnění aminokyselin ze svalů → **steroidní myopatie**). Paralelně dochází ke **ztrátě magnesia a kalia**. Během terapie nutno monitorovat hladinu draslíku. Glukokortikoidy stimulují také lipolýzu (zvyšují účinek růstového hormonu na adipocyty), sekundárně ale převládne lipogeneze (v důsledku sekrece inzulinu → Cushingův syndrom včetně centripetální obezity).

Farmakokinetika

Z většiny jsou glukokortikoidy **vázané na plazmatické bílkoviny** (corticosteroid-binding protein, zčásti i albumin). Po metabolizaci se vylučují močí. Jsou **lipofilní**, takže mají dobrý průnik přes membrány. Metabolizace probíhá v játrech (mají výrazný **first-pass efekt**, metabolizovány hlavně přes **CYP3A4**, poté konjugace s

glukuronovou kyselinou anebo sulfáty).

Syntetické deriváty mají vyšší vazbu na glukokortikoidní než na mineralokortikoidní receptory a delší poločas.

Jediný glukokortikoid, který nemá žádné účinky na plod během těhotenství je prednison (játra plodu ho nedokáží přeměnit na aktivní látku).

Nežádoucí účinky a interakce

Jednorázové podání je prakticky bez vedlejších účinků, taktéž při substituční léčbě. Jiná je situace u systémové léčby, především pokud přesahuje dva týdny. Můžeme pozorovat následující nežádoucí účinky:

- **žaludeční a duodenální vředy** (stimulací tvorby HCl a pepsinu),
- dekompenzace diabetu,
- **mineralokortikoidní účinek** (hypokalemie, hypertenze – retence tekutin, sodíku),
- **osteoporóza** (katabolickým účinkem na kostní matrix, inhibice osteoblastů, blokáda vstřebání vápníku z GIT a zvýšené vyplavování ledvinami),
- atrofie svalstva a kůže,
- **oportunní infekce**,
- rebound fenomén (po vysazení vzniká insuficience),
- zpomalení růstu u dětí (snižují tvorbu IGF-1),
- **změny nálad** (euforie i deprese),
- změny v krevním obraze (snížení eozinofilů, basofilů, monocytů, lymfocytů, naopak zvýšení hemoglobinu, erytrocytů, polymorfonukleárů),
- pankreatitida,
- aseptická nekróza hlavice femuru,
- viscerální perforace,
- poruchy menstruačního cyklu,
- **měsícovitý obličej** (Cushingův syndrom),
- **hyperkoagulabilita**,
- zvýšený nitrolební tlak,
- glaukom.

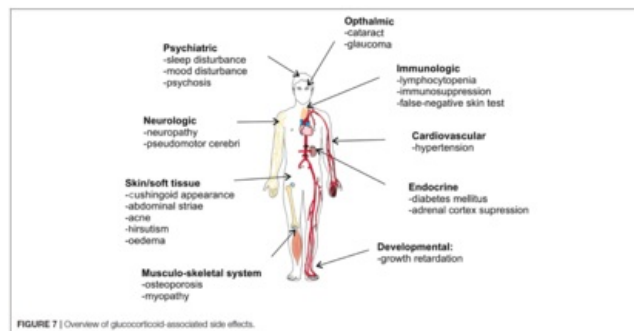


FIGURE 7 | Overview of glucocorticoid-associated side effects.

Schématické znázornění vedlejších nežádoucích účinků dlouhodobé terapie kortikosteroidy

Z interakcí musíme u podávání suprafyziologických dávek glukokortikoidů při současném podávání s diuretiky (s výjimkou kalium šetřících) myslet na zvýšené **riziko hypokalemie**. Kortikosteroidy **zvyšují gastrointestinální toxicitu ASA a NSAID** a snižují účinek nedepolarizujících periferních myorelaxancií, růstového hormonu a antidiabetik včetně inzulínu. Významné jsou taktéž interakce na úrovni CYP3A4, kdy induktory (rifampicin, karbamazepin, fenobarbital) mohou snižovat a inhibitory (erytromycin, ketokonazol) naopak zvyšovat účinek kortikosteroidů. Při současném užívání s cyklosporinem dochází k vzájemné inhibici metabolismu a byly hlášeny záchvaty křečí.


⚠ Kontraindikovány jsou u rozvinutého Cushingova syndromu, peptických vředů v aktivní fázi, dekompenzované psychózy, diabetu, osteoporózy a městnavého srdečního selhávání (pro mineralokortikoidní účinek). Zvýšenou opatrnost máme u pacienta s glaukomem a nekorigovanou hypertenzí.

Zástupci

Substituční léčba – **hydrokortizon** (p.o., i.v., gel, náplast, prochází hematoencefalickou bariéru), kortizon acetát.
Systémová léčba – **prednison, metylprednisolon, dexametazon**.

Lokální léčba:

- dexametazon, triamcinolon – kapky, masti, krémy;
- triamcinolon, beklometazon – intraartikulární, intradermální podání;
- beklometazon, budesonid, flutikazon – intranasálně;
- beklometazon, budesonid, flutikazon, ciklesonid – inhalačně;
- budesonid – čípky, klysmo.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Glukokortikoidy.*

Léky zasahující do metabolismu DNA

Základním mechanismem účinku těchto léků je **inhibice syntézy nukleových kyselin**. Kromě leukocytů ovlivňují i ostatní proliferující buňky včetně buněk nádorových, z toho důvodu některá léčiva používána i jako cytostatika.

Rozlišujeme alkylační látky (cyklofosamid), inhibitory syntézy purinů (azathioprin, mykofenolát mofetil), inhibitory syntézy pirimidinů (leflunomid, teriflunomid) a analoga kyseliny listové (metotrexát).

Cyklofosfamid

Derivát dusíkatého yperitu se v játrech mezabolizuje na aktivní metabolit, který alkyluje DNA. Pro **vysokou toxicitu** se používá spíše u **závažných forem autoimunitních onemocnění a v transplantologii** (SLE, dermatomyozitidy, systémové vaskulitidy, hemolytické anémie, součástí myeloablativních režimů před transplantací kostní dřeně).

Cyklofosfamid je silně myelotoxický, může navodit nauzeu, zvracení, alopecii, infertilitu a **hemoragickou cystitidu**. Je kancerogenní a potenciálně teratogenní. **Nemůžeme jej podávat u závažné infekce**, aplazie kostní dřeně, infekce močových cest a u **gravidních**.

Azathioprin

Derivát 6-merkaptopurinu se metabolizuje na merkaptopurin, který je analogem purinu. Indikován je u revmatoidní artritidy, SLE, dermatomyozitidy a polymyozitidy, psoriatické artritidy, autoimunitní hepatitidy, u pemfigus vulgaris, idiopatických střevních zánětů a dalších autoimunit.

Na metabolizaci se podílí řada enzymů, kdy klinicky významné jsou především **thiopurinmetyltransferáza (TPMT)**. Pacienti s nízkou nebo chybějící aktivitou TPMT mají vyšší riziko toxicity vyvolané azathioprinem (**deficit TPMT již lze vyšetřit** a adekvátně snížit dávku).

Mezi nežádoucí účinky řadíme myelosupresi a hepatotoxicitu. Azathioprin působí mutageně a kancerogenně, zvyšuje riziko vzniku či reaktive latentní infekce. **Kontraindikován je u gravidity** (pokud přínos nepřevyšuje rizika), **poruch krve tvorby a těžké poruchy funkce jater**.

Mykofenolát mofetil

Metabolizuje se na kyselinu mykofenolovou, která inhibuje enzym **inozinmonofosfátdehydrogenázu**. Tím zasahuje do syntézy guanozinových nukleotidů (lepší účinek na lymfoidní řadu, než na myeloidní) a inhibuje diferenciaci a proliferaci lymfocytů. V kombinaci s kortikosteroidy a cyklosporinem v jej typicky potkáme v transplantologii.

Nežádoucími účinky jsou cytopenie, GIT potíže, alergie, bolesti hlavy, kašel a zvýšené riziko infekce a malignit.

Leflunomid a teriflunomid

Jde o **inhibitory mitochondriálního enzymu dihydroorotátdehydrogenázy** (účastní se syntézy pyrimidinů), které působí útlum syntézy pirimidinů a nukleových kyselin. Najdeme je nejčastěji v léčbě pacientů s revmatoidní a psoriatickou artritidou.

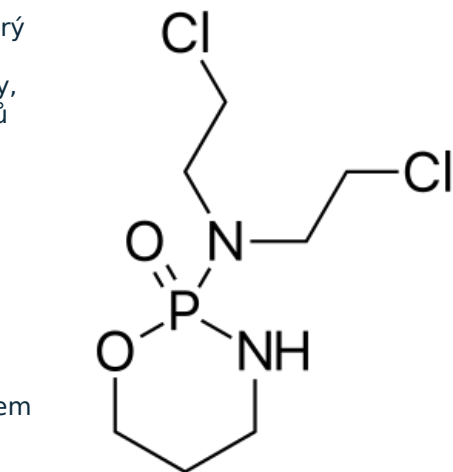
Vedlejší účinky jsou obdobné předchozím imunosupresivům – nauzea, zvracení, průjemy, bolesti hlavy, pruritus, hepatotoxicita, hematotoxicita, intersticiální pneumonitida. **Nepodáváme u těžkých imunodeficitů a infekce**, jaterní a těžké renální insuficience, poruch funkce kostní dřeně, hypoproteinemie, **gravidity** a laktace.

Metotrexát

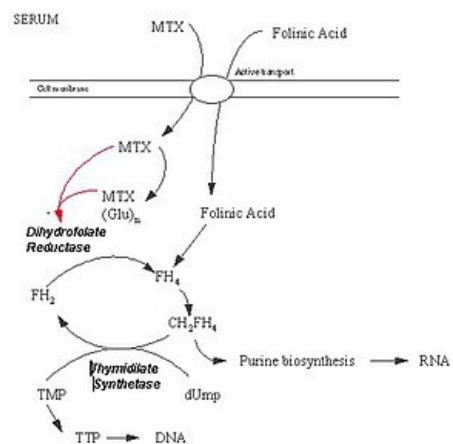
Analog kyseliny listové, který kompeticí a inhibicí reakcí katalyzovaných foláty tlumí funkci dihydrofolátreduktázy. Tím inhibuje syntézu DNA. Indikujeme jej u revmatické a psoriatické artritidy, SLE či vaskulitid.

Metotrexát lze podávat p.o., im., iv., sc. i intratékálně. Během léčby je doporučována **suplementace kyseliny listové** jako prevence gastrointestinální a hepatální toxicity.

Pacienti si z nežádoucích účinků mohou stěžovat na celkový útlum, bolesti břicha, nauzea, stomatitidy, vznik ulcerací, alopecie a exantémů. Mohou se rozvinout **jaterní léze** (až charakteru cirhózy) a **intersticiální pneumonitida**, zvýšené je i riziko infekcí a nádorových onemocnění. Kontraindikujeme u těžké poruchy jater a etylizmus, těžké renální insuficience, poruchy krve tvorby, závažné infekce a imunodeficitu a také při graviditě a laktaci.



Molekula cyklofosfamidů



Mechanismus účinku analogu kyseliny listové metotrexátu

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Cytostatika.*

Látky vážící se na imunofiliny

Jako **imunofiliny** označujeme rodinu ubikviterně se vyskytujících proteinů schopných vázat různé látky včetně imunosupresiv. Podílí se na řadě buněčných procesů, zejména v aktivačních a signálních drahách buňky. Léčiva řazená do této skupiny někdy také souhrnně označujeme jako **imunosupresivní antibiotika**, protože se jedná o

mikrobiální produkty původně zkoumané pro baktericidní/statické vlastnosti. Společnou vlastností je přednostní **ovlivnění zejména T-lymfocytů**.

Někdy se setkáme i s jejich označením **kalcineurinové inhibitory**. Kalcineurin je serin/treoninová fosfatáza, která v T-lymfocytu hraje roli ve zprostředkování buněčné signalizace z receptoru T-lymfocytů pro antigen, jehož aktivace je důležitá hlavně pro transkripci genů pro cytokiny.

Cyklosporin A

Cyklická polypeptid cyklosporin A se váže na cyklofiliny, vzniklý komplex inhibuje kalcineurin. **Nepotlačuje humorální imunitu**. Používáme při prevenci rejekce, u revmatické a psoriatické artritidy, lupusové nefritidy či autoimunitní uveitidy.

Z farmakokinetického pohledu je velmi významné, že se **metabolizuje převážně v játrech prostřednictvím CYP3A4**. Není doporučeno současné užívání např. s aliskirenem, dabigatranem a takrolimem, u dalších léčiv je třeba opatrnosti (např. statiny, digoxin, makrolidová antibiotika, ketokonazol a řada dalších).

Mezi nežádoucí účinky patří nefrotoxicita, hepatotoxicita, neurotoxicita (tremor, ataxie, křeče, kóma), arteriální hypertenze, hyperlipoproteinemie, hyperkalemie, hypomagnezemie a hyperurikemie, cytopenie a gingivální hyperplazie. Často tedy přikročujeme k **terapeutickému monitorování hladin léčiva**.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Cyklosporin A.*

Takrolimus a pimekrolimus

Chemicky makrolidová antibiotika či jejich deriváty vážící se na FKBP proteiny, vzniklý komplex inhibuje kalcineurin. Vidíme hlavně u transplantací a lokálně v léčbě atopické dermatitidy.

Takrolimus metabolizován v játrech a střevní stěně CYP3A4, pimekrolimus jen lokálně.

Vedlejšími účinky jsou tremor, porucha funkce ledvin, hyperglykemie, hypertenze a insomnie, cytopenie a hyperkalemie. **Takrolimus nemá být podáván společně s cyklosporinem**. U pimekrolimu byl pozorován vyšší výskyt kožních malignit.

Inhibitory mTOR (sirolimus, everolimus)

Enzym mTOR je kináza podílející se na fosforylaci (a tím i regulaci funkce) řady proteinů včetně těch, které se podílí na translaci. Sirolimus (a jeho analoga) se váží na různé FKBP proteiny a v komplexu s nimi pak inhibuje mTOR. Tím dojde k **zablokování přechodu buňky z G do S fáze**. Ovlivňují tak pozdější stadia aktivace T-lymfocytů a inhibují proliferaci buněk indukovanou cytokiny.

Kalcineurinové inhibitory a inhibitory mTOR působí synergicky, proto je možné současné podávání sirolimu a cyklosporinu v transplantologii.

Sirolimus se metabolizuje přes CYP3A4, tudíž se přikročuje k **terapeutickému monitorování hladin**. Nežádoucími účinky jsou hematologická toxicita (trombocytopenie, anemie, leukopenie) a hyperlipoproteinemie, horečka, hypertenze, hypokalemie, hyperglykemie, nefrotoxicita, hepatotoxicita, periferní otoky, artralgie a GIT obtíže.

Kinázové inhibitory

Proteinkinázy mají důležitou roli v signalizaci ve všech buňkách. V imunitním systému je zapojení proteinkináz hlavním mechanismem, kterým imunitní receptory zahajují signalizaci po vazbě s příslušným ligandem. Aktuálně pro použití v imunosupresivní indikaci **nitedanib** (idiopatická plicní fibróza).

Imunoglobuliny a monoklonální protilátky

Imunoglobuliny většinou vídáme u pacientů s imunodeficiencí, nicméně terapeuticky lze využít i jejich imunosupresivní účinek. V imunosupresivní indikaci používáme např. **imunoglobulin anti-D** jako prevenci hemolytické nemoci novorozence nebo **antitymocytární globulin** v transplantologii (váže se na T lymfocyty, inhibuje aktivaci komplementu). Taktéž podáváme u **idiopatické trombocytopenické purpury**, syndromu Guillaina-Barrého, Kawasakiho choroby a různých **demyelinizačních polyneuropatií**. Mechanismus imunosupresivního účinku nebyl zcela dopodrobna objasněn (zvažuje se blokáda Fc receptoru fagocytů, suprese nebo neutralizace cytokinů).

Mechanismus účinku **monoklonálních protilátek** spočívá ve vazbě na konkrétní cílovou strukturu. Nejčastěji vede vazba na buněčný povrch k likvidaci cílové buňky. Za efektorový mechanismus zodpovídá Fc fragment monoklonální protilátky a děje se tak prostřednictvím fagocytózy, na **protilátkách závislé cytotoxické reakci** nebo **aktivací komplementu**. Pokud je cílovým antigenem solubilní molekula, dochází k její neutralizaci a při vazbě na receptor na buněčném povrchu dochází k zablokování signální cesty, která je s touto molekulou spojena. Zástupci – rituximab (anti CD-20), daklizumab (anti IL-2), anakinra (anti IL-1 a IL-6), infliximab (anti TNF).

Odkazy

Související články

- Imunomodulancia

Použitá literatura

- HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vydání. Praha : Triton, 2001. 520 s. ISBN 80-7254-181-1.