

Využití imunosupresiv v kardiologii

doc. MUDr. Ivan Málek, CSc., MUDr. Markéta Hegarová

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Imunosupresiva představují skupinu látek, které potlačují imunitní procesy v organismu. V kardiologii se používají především u pacientů po srdeční transplantaci, kde slouží jako prevence odhojování (reakce) štěpu, popřípadě k léčbě epizody akutní reakce. V této indikaci je potlačení imunity podmínkou přežití štěpu a pacienta. Imunosupresiva s antiproliferativním účinkem jsou součástí léky uvolňujících koronárních stentů, kde významně snižují riziko restenózy. Celkové podávání těchto látek též představuje účinnou prevenci koronární nemoci pacientů po srdeční transplantaci. Použití imunosupresiv u zánětlivých onemocnění srdečního svalu není doposud rutinním přístupem, další studium vyžaduje i využití kalcineurinových inhibitorů v prevenci reperfuze poškození myokardu. I když imunosupresiva nepatří v kardiologii mezi nejčastěji používané léky, v praxi se s nimi budeme setkávat stále ve větší míře.

Klíčová slova: imunosupresiva, transplantace srdce, myokarditida, lékové stenty, reperfuze myokardu.

Immunosuppressive drugs in cardiology

The aim of the article is to provide a basic information about immunosuppressive drugs and their use in cardiology. The most frequent indication for immunosuppressants is the prevention and treatment of rejection after cardiac transplantation. Drugs with antiproliferative effect (m-TOR inhibitors) are also the most frequent ones used in drug-eluting coronary stents, decreasing significantly the rate of restenosis. Another form of coronary proliferative syndrome, chronic rejection after cardiac transplantation, can be effectively influenced with systemic application of these drugs. Another indication for immunosuppressives present some types of myocarditis and inflammatory cardiomyopathies. Calcineurin inhibitors may be useful in the prevention of injury after myocardial reperfusion, but this approach is still experimental.

Key words: immunosuppressive drugs, cardiac transplantation, myocarditis, drug eluting stent, myocardial reperfusion.

Interní Med. 2011; 13(11): 436–439

Úvod

Imunosupresiva představují skupinu látek, které potlačují imunitní procesy v organismu. Imunosuprese se dosahuje především ovlivněním tvorby lymfocytů a/nebo bloádou jejich účinků. Základní skupiny jsou uvedeny v tabulce 1, mechanismus účinku jednotlivých látek je na 1. obrázku. V kardiologii se imunopresiva používají především po srdeční transplantaci, v menší míře pak v některých dalších indikacích.

Transplantace srdce

Cílem imunoprese je v tomto případě potlačení odhojování (reakce) štěpu (1).

Imunosupresiva jsou podávána jednak profylakticky, jednak nárazově jako léčba akutních reakčních epizod.

K profylaxi reakce používáme kombinaci léků, což umožňuje oslabit jejich toxické účinky. Základem jsou kalcineurinové blokátory, jejichž zavedení do praxe zlepšilo výsledky transplantace (Tx) srdce (i dalších orgánů) zcela zásadním způsobem (2). Téměř po tři desetiletí byl jediným zástupcem této skupiny cyklosporin A (CyA), produkt vláknité houby *Tolypocladium inflatum*. Zájemce o zajímavou historii objevu a zavedení CyA do praxe odkazují na článek Martínka a spol. (3). V současné době je skupina kalcineurinových

inhibitorů doplněna o tacrolimus, produkt houby *Streptomyces tsukubaensis*, který je účinnějším imunopresivem než CyA, ale s podobnými nežádoucími účinky (4). Představitelem látek zasahujících do syntézy DNA byl dlouho azathioprin, nyní se téměř výhradně používá mykofenolát-mofetil – ester kyseliny mykofenolové. Kombinaci doplňují kortikosteroidy, obvykle prednison. Novější skupinou imunopresiv jsou inhibitory signálu proliferace (m-TOR inhibitory – sirolimus a everolimus), prospěšné především při projevech kalcineurinové nefropatie (5) a v prevenci maligních nádorů (6). Jejich širšímu rozšíření brání poměrně časté vedlejší účinky.

Největší tendence k odhojování štěpu je v časném potransplantačním období, kdy je nutná zesílená imunoprese, u nás s využitím polyklonálního antilymfocytárního globulinu. Tato „indukční fáze“ imunoprese umožňuje též oddálené podávání neurotoxických kalcineurinových inhibitorů. V průběhu času dochází k rozvoji částečné imunologické tolerance, což dovoluje snižování dávek imunopresiv nebo úpravu skladby léků, nikoliv však jejich vysazení.

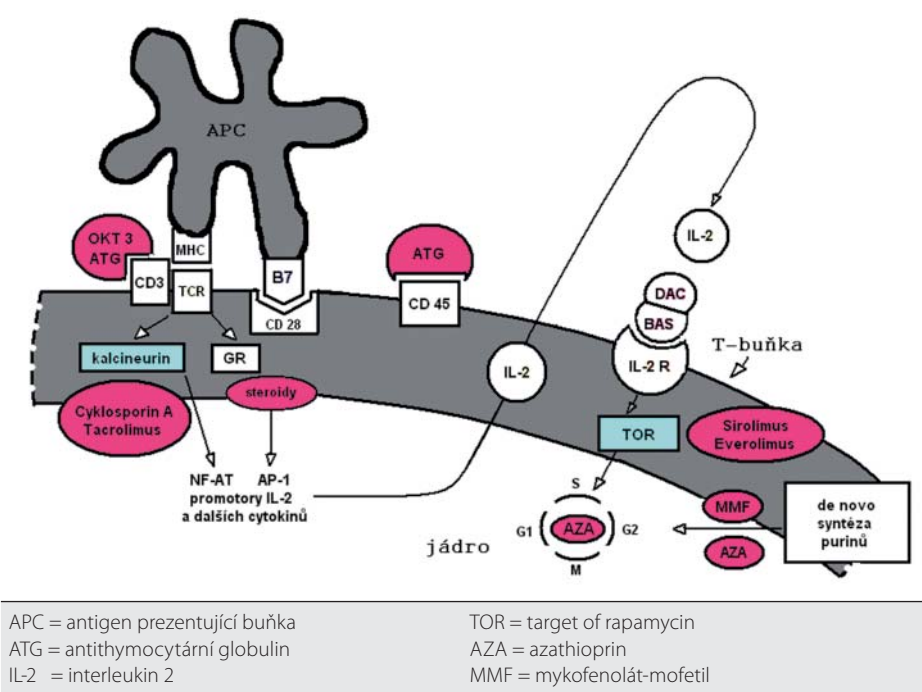
Při již vzniklé epizodě buněčné reakce jsou lékem volby kortikosteroidy ve vysoké dávce (obvykle se podávají 3 g methylprednisolonu během tří dnů). Tuto buněčnou formu reakce se

Tabulka 1. Základní skupiny imunopresiv

Inhibitory kalcineurinu	cyclosporinA tacrolimus	Sandimmun-Neoral* Prograf, Advagraf
Inhibitory syntézy DNA	azathioprin mykofenolát-mofetil	Azamune Cell-Cept, Myfortic
Inhibitory signálu proliferace (m-TOR inhibitory)	sirolimus everolimus	Rapamune Certican
Kortikosteroidy	prednison methylprednisolon	Prednison
Polyklonální protilátky	antithymocytární globulin	Thymoglobuline
Monoklonální protilátky	basiliximab daclizumab	Simulect Zenapax
Intravenózní imunoglobuliny		

*nejčastěji u nás používané preparáty

Obrázek 1. Mechanismus účinku imunosupresiv



Tabulka 2. Přehled vedlejších účinků imunosupresiv

	CyA	Tacrolimus	Azathioprin	MMF	ATG	Steroidy
Anémie	–	–	+	+	–	–
Leukopenie	–	–	+	+	+	–
Trombocytopenie	–	–	+	+	–	–
Hypertenze	++	+	–	–	–	+
Diabetes	+	++	–	–	–	++
Neurotoxita	+	+	–	–	–	+
Renální insuficience	+	++	–	–	–	–
Anafylaxe	–	–	–	–	+	–
Horečka	–	–	–	–	+	–

CyA – cyklosporin A, MMF – mykofenolát mofetil, ATG – antithymocytární globulin

Tabulka 3a. Látky zvyšující plazmatickou koncentraci cyklosporinu A a m-TOR inhibitorů

Významně (o 100–200 %)	Středně významně (o 50–100 %)	Méně významně (o méně než 50 %)
■ chloramfenicol ■ clarithromycin ■ cimetidin ■ clindamycin ■ diltiazem ■ fluconazol ■ glipizid ■ grapefruitová šťáva ■ imipenem ■ itraconazol ■ ketokonazol ■ metronidazol ■ norfloxacin	■ amiodaron ■ erytromycin ■ fluvoxamin ■ glyburid ■ metoclopramid ■ propafenon ■ sulfasalazin	■ amlodipin ■ ciproflaxacin ■ felodipin ■ perorální kontraceptiva ■ verapamil

Tabulka 3b. Látky snižující plazmatickou koncentraci cyklosporinu A a m-TOR inhibitoru

carbamazepin	orlistat
co-trimoxazol	fenobarbital
isoniazid	fenytoin
modafinil	třezalka (<i>Hypericum perforatum</i>)

snažíme zachytit v počáteční fázi, kdy nejsou klinické projevy ani porucha funkce štěpu. Dosud jedinou spolehlivou metodou je endomyokardiální biopsie (EMB), kterou musíme provádět v pravidelných intervalech, především během prvních 6 měsíců, kdy je intenzita rejekce nejvyšší.

Humorální forma rejekce je méně častá a projeví se poruchou funkce štěpu, chronická forma pak postižením věnčitých tepen. Léčba je obtížnější, používají se antilymfocytární globuliny, u těžších forem jsou nutné razantnější postupy včetně plazmaferézy či imunoabsorbce (7).

Je nesporné, že imunosupresivní schémata používaná v současné době výrazně snížila riziko rejekce štěpu. Je však nutné počítat s nežádoucími účinky, ať již imunosuprese obecně (zvýšené riziko infekčních komplikací a některých malignit), tak s toxickými účinky imunosupresiv. Nejčastější z nich jsou uvedeny v tabulce 2.

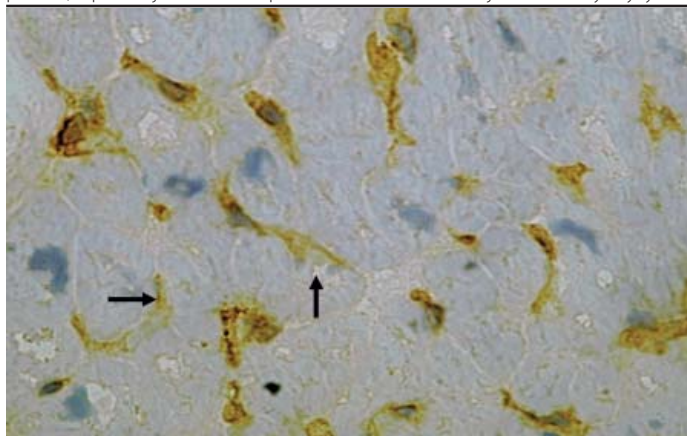
Tyto účinky nelze v praxi plně eliminovat, ale je možné je oslabit správným dávkováním a volbou kombinace (na míru pacienta). Dávkování kalcineurinových inhibitorů a m-TOR inhibitorů se řídí podle hladin v krvi. Určení správného dávkování je úkolem specializovaného kardio-centra a je jedním z důvodů, proč jsou zde tyto nemocní trvale sledováni. Vztah mezi dávkou a hladinou může být významně ovlivněn některými léky, především inhibitory nebo induktory cytochromu P-450. Nejdůležitější léky, které je potřeba podávat s opatrností nebo se jim zcela vyhnout, jsou uvedeny v tabulce 3 (8).

Imunosupresiva u myokarditid a zánětlivé kardiomyopatie

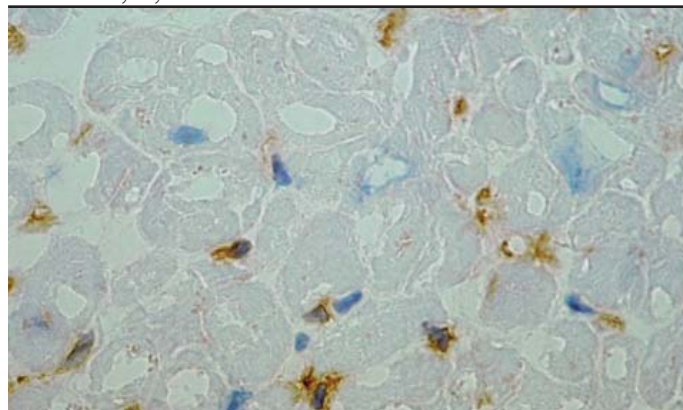
Imunosupresivní léčba v této indikaci vychází z předpokladu, že v patofyziologii myokarditid se uplatňují autoimunní procesy stejně jako u některých nemocných, u nichž se rozvíjí obraz dilatační kardiomyopatie (DKMP). Objevily se práce, které vzbuzovaly naději, že imunosuprese se stane novým přístupem k léčbě těchto nemocných (9). Ukazuje se však, že situace je složitější a imunosupresiva nemohou být v některých případech účinná, a někdy mohou dokonce uškodit. Pro správnou indikaci je potřeba znát nejen histologický nález (celulární infiltrace), ale i nález imunohistologický (vedle detekce zánětu, resp. autoimunního procesu také typizace infiltrujících buněk) a také informaci o přítomnosti virového genomu v myokardu (obrázky 2a, b) (10).

U akutní myokarditidy je možné dosáhnout zlepšení v případě nálezu obrovskobuněčné myokarditidy (byl použit CyA a prednison), popřípadě eozinofilní myokarditidy (prednison, azathioprin). Ani v těchto případech nejsou imunosupresiva léčbou první volby a jejich použití zvažujeme při těžším průběhu s projevy srdečního selhání (11). U zánětlivé kardiomyopatie (KMP) se někdy dosáhne zlepšení při podávání prednisonu a azathioprinu. Tento

Obrázek 2a. Imunohistochemický průkaz autoimunního procesu. Aktivní proces, šipkami je označena pozitivita HLA DR lemující kardiomyocyty



Obrázek 2b. Imunohistochemický průkaz autoimunního procesu. Zhojený proces. Pozitivní zůstávají buňky intersticia, vymizela lemující pozitivita kardiomyocytů



postup však můžeme zvážit pouze u nemocných, kde vyloučíme přítomnost replikujících se virů v myokardu.

V současné době není tedy imunosupresivní léčba myokarditid a zánětlivé KMP rutinním přístupem. Na tomto poli však probíhá intenzivní výzkum, jehož výsledky mohou dosavadní postupy významně modifikovat. Úvaha o imunosupresi v této indikaci však vždy vyžaduje provedení EMB s následným histologickým, imunohistochemickým a virologickým vyšetřením vzorků myokardu.

Koronární proliferativní syndromy

U nemocných s postižením věnčitých tepen se s imunosupresivou setkáváme u léky uvolňujících stentů. Nejčastěji používanou látkou je sirolimus, imunosupresivum ze skupiny m-TOR inhibitorů. Antiproliferativní účinek m-TOR inhibitorů významně omezil výskyt restenózy, komplikace, která nepříznivě ovlivňuje dlouhodobý osud po implantaci stentu (12). Ukázalo se však, že uvolňující se látka ovlivňuje nejen myointimální proliferaci, ale též zpomaluje endotelizaci stentu. Efekt pomalé endotelizace vedl ke zvýšenému výskytu pozdních trombóz stentu. Této komplikaci se však dá předejít prodlouženým užíváním duální antiagregace (obvykle kombinace acetylosalicylové kyseliny a clopidogrelu). Léky uvolňující stenty se dnes staly rutinní metodou ošetření stenóz věnčitých tepen u zřetelně definovaných indikací (13).

Druhou formou proliferativního syndromu je koronární nemoc štěpu u nemocných po srdeční Tx. Imunologická komponenta tohoto syndromu se manifestuje jako myointimální proliferace postihující difúzně věnčité tepny (ale i žíly, a dokonce část aorty dárce). Jde o projev chronické rejekce, kde standardně používaná imunosupresiva nemají výraznější efekt. Tuto komplikaci vidíme při dlouhodobém sledování

nemocných po Tx srdce často (udává se výskyt až 40 % po pěti letech). V oddáleném období jde o nejčastější příčinu selhání štěpu a 2. příčinu úmrtí pacienta.

Progresi onemocnění je možné do jisté míry ovlivnit statiny (14) a mykofenolát-mofetilem (15), jednoznačného efektu se však dosahuje pouze při podávání m-TOR inhibitorů (16). Prevence a ovlivnění vývoje koronární nemoci štěpu je jednou z indikací antiproliferativních imunosupresiv.

Reperfuční poškození myokardu

V průběhu posledních 50 let byla vyzkoušena celá řada postupů, jak zmenšit infarktové ložisko po trombotickém uzávěru věnčité tepny. Ukázalo se, že jedinou prokazatelně účinnou metodou je časné zprůchodnění tepny, kterého lze dosáhnout podáním trombolitika nebo pomocí katetrizační intervence. Metodou volby je dnes koronární angioplastika s implantací stentu. Tento zákrok vede k rychlému obnovení průtoku krve do infarktového ložiska a míra ochrany myokardu je pak nepřímo úměrná době trvání ischemie.

Ukázalo se však, že myokard není poškozen pouze v době uzávěru tepny, ale i po jejím zprůchodnění (17). Zde hovoříme o reperfučním poškození myokardu. V patofyziologii tohoto syndromu se uplatňuje především infiltrace reperfundované oblasti neutrofilů, formace kyslíkových radikálů a přeplnění buněk kalciovými ionty. Opět se hledaly způsoby, jak tomuto vývoji předcházet, zatím bez většího úspěchu.

Nověji se pozornost zaměřila na vnitřní mitochondriální membránu, kde po reperfuzi dochází k otevření specifického póru MTP (mitochondrial permeability transition pore) (18). Za fyziologických podmínek je mitochondriální membrána nepropustná pro téměř všechny

metabolity a ionty, MTP je uzavřen. Při reperfuzi, která následuje po období protrahované ischemie, dochází k otevření MTP, hlavně v důsledku přeplnění buňky kalcie a tvorby kyslíkových radikálů. Důsledkem otevření MTP je ztráta membránového potenciálu, přerušení respiračního řetězce, vstup proapoptotických faktorů a hydrolyza ATP. Tyto změny vedou pak k vzniku nezvratného poškození mitochondrie.

Při studiu látek, které mají schopnost otevření póru na vnitřní mitochondriální membráně zabránit, se pozornost zaměřila též na kalcineurinové inhibitory, konkrétně CyA (19). Na základě úspěšných experimentů byla provedena již i klinická studie, kde byl pacientům s infarktem myokardu podán CyA bezprostředně před reperfuzí. Oproti kontrolní skupině měli takto ošetření pacienti menší rozsah infarktu (hodnoceno podle dynamiky vzestupu kreatininkinázy a troponinu) (20).

Závěr

V kardiologické praxi se s celkovým podáváním imunosupresiv setkáváme nejčastěji u pacientů po Tx srdce. Vzhledem k tomu, že počet těchto nemocných již není zanedbatelný (v současné době žije v České republice více než 600 pacientů), považujeme za užitečné, aby praktičtí lékaři, kardiologové a internisté byli seznámeni se základními specifiky, která se v péči o tyto pacienty objevují. Jde především o skutečnost, že nemocní mají iatrogeně oslabenou imunitu a užívají potenciálně toxická imunosupresiva. Zvláštní pozornost vyžadují situace, kdy se objeví klinické projevy srdečního selhávání a při echokardiografickém vyšetření zjistíme pokles ejekční frakce levé komory, popřípadě jiné abnormality, např. zesílení septa a stěny LK. V tomto případě je nezbytné neprodleně konzultovat příslušné transplantační centrum, neboť nejpravděpo-

dobnější příčinou tohoto stavu je rejekce. Běžné infekce je možno léčit obvyklým způsobem bez úpravy imunosuprese, vždy je nutno myslet na infekci cytomegalovirem (CMV), která je z virových nejčastější a je léčitelná ganciklovirem. Je třeba též provádět screening a prevenci malignit, v některých těchto případech je výhodou podávat m-TOR inhibitory pro jejich antiproliferativní účinek.

Pokud u nemocných s transplantovaným srdcem vznikne potřeba chirurgického nekardiálního zákroku, je vhodné konzultovat transplantční centrum a domluvit úpravu imunosupresivní léčby. Obecně lze říci, že podávání imunosupresiv nepřerušujeme, lze je aplikovat do sondy a některá intravenózně.

Z ostatních indikací pro imunosupresiva v kardiologii je zavedeno použití antiproliferativních látek ze skupiny m-TOR inhibitorů (sirolimu a everolimu) v léky uvolňujících stentech, zde jde tedy o lokální použití imunosupresiv. Stanovení indikací k potlačení imunity u zánětlivých onemocnění myokardu zůstává stále předmětem výzkumu. Další studium vyžaduje též použití kalcineurinových inhibitorů v prevenci reperfučního poškození myokardu.

*Podpořeno grantem
IGA MZ CR – NT 11262–6/2010.*

Literatura

1. Pirk J, Málek I, a kol. Transplantace srdce. Praha: Karolinum, 2008: 287.
2. Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, et al. One year experience with cyclosporin A in clinical transplantation. Heart Transplant. 1982; 1: 285.
3. Martínek V, Matoušovic K, Špatenka J. Objev a užití cyklosporinu v klinické praxi. Praktický lékař 2002; 82: 14–20.
4. Saudek F. Tacrolimus. Remedia 2006; 16: 61–79.
5. Groetzner J, Kaczmarek I, Meiser B, et al. Sirolimus and mycophenolate mofetil as calcineurin inhibitor-free immunosuppression in cardiac transplant patient with chronic renal failure. J Heart Lung Transplant, 2004; 23: 770–773.
6. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de-novo malignancies. Transplantation 2005; 80: 883–889.
7. Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2001; 20: 316–321.
8. Hošková L, Málek I, Šedivý J, a kol. Lékové interakce cyklosporinu A. Cor Vasa 2002; 44: 481–486.
9. Wojnicz R, Nowalany-Kozielecka E, Woiciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. Circulation 2001; 104: 39–45.
10. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis. Virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. Circulation 2003; 107: 857–863.
11. Schultheiss HP, Kühl U. What are the current treatment options for myocarditis? Dialogues in Cardiovascular Medicine 2009; 14: 187–193.
12. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard

stent for coronary revascularization. N Engl J Med. 2002; 346: 1773–1780.

13. Hradec J, Bultas J, Želízko M. Stabilní angina pectoris. Doporučený diagnostický a léčebný postup ČKS. Cor Vasa 2010; 52: 543–561.

14. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, et al. Ten year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 1736–1740.

15. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized-active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Transplantation 1998; 66: 507–515.

16. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med. 2003; 349: 847–858.

17. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? Clin Invest 1985; 76: 1713–1719.

18. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. Cardiovasc Res. 1998; 38: 291–300.

19. Duchon MT, McGuinness O, Brown LA, Crompton M. On the involvement of a cyclosporin A sensitive mitochondrial pore in myocardial reperfusion injury. Cardiovasc Res. 1993; 27: 1790–4.

20. Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008; 359: 473–481.

Článek přijat redakcí: 19. 9. 2011

Článek přijat k publikaci: 20. 10. 2011

doc. MUDr. Ivan Málek, CSc.

Klinika kardiologie IKEM

*Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4 – Krč
ivma@ikem.cz*

