

IMUNOSUPRESIVNÍ LÉČBA PO TRANSPLANTACI SRDCE

L. Špinarová, J. Vítovec

Souhrn

Srdeční transplantace je v posledních letech metodou volby léčby pacientů s těžkým srdečním selháním. Imunosupresiva tvoří základ farmakoterapie těchto pacientů. Klasickou imunosupresi tvoří cyklosporin, azathioprin a kortikoidy. Novější léčebná schémata obsahují cyklosporin, mykofenolát mofetil a kortikoidy či tacrolimus, mykofenolát mofetil a kortikoidy. V posledních letech se u pacientů po ortotopické transplantaci srdce (OTS) s poruchou renálních funkcí uplatňuje kombinace bez kalcineurinových inhibitorů (cyklosporinu či tacrolimu), které jsou nefrotoxické. Místo nich se užívá do kombinace s mykofenolátem sirolimus či everolimus. Po prvním roce se snažíme ve všech režimech vysadit kortikoidy a výsledná doživotní léčba je dvojkombinace. Lékové interakce jsou nejčastější s cyklosporinem. Léky zvyšující hladinu cyklosporinu jsou amiodaron, cimetidin, steroidy, diltiazem, erytromycin nicardipin, orální kontraceptiva, ranitidin, verapamil. Při zvýšení hladiny cyklosporinu může dojít k nefrotoxicitě. Naopak léky snižující hladinu cyklosporinu mohou vyvolat rejekci (např. karbamazepin, antituberkulotika, cholestyramin, fenobarbital). Při současném podání azathioprinu a alopurinolu se může vyvolat dřevňový útlum. Steroidy zvyšují účinek cyklosporinu, s diuretiky vedou k depleci draslíku, s protizánětlivými léky potencují ulcerogenní efekt. Je známo, že cyklosporin i tacrolimus se metabolizují cestou CYP 450 3A4 stejně jako atorvastatin, lovastatin, simvastatin či nový rosuvastatin a na základě lékové interakce dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto statinů s následným nebezpečím myopatií. Naproti tomu pravastatin, který se přes systém CYP 450 nemetabolizuje, a fluvastatin, jenž se metabolizuje cestou CYP 2C9, se jeví farmakologicky vhodný u nemocných po OTS, protože nebezpečí lékových interakcí na CYP 450 3A4 je minimální. U nemocných po OTS je možno začít co nejdříve po OTS s nízkými dávkami jakéhokoliv statinu (atorvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, simvastatin 10 mg, rosuvastatin 10 mg, pravastatin 20–40 mg a fluvastatin 40 mg). Je-li přesto nutné kontrolovat zvýšený cholesterol, zvolíme hydrofilní fluvastatin v retardované formě, event. pravastatin v dávce 80 mg, které mají farmakologické předpoklady mít nižší výskyt myopatií. Velmi důležité je proto pravidelné sledování pacientů kardiologem a v případě jakýchkoliv nejasností konzultace transplantačního centra.

Klíčová slova

transplantace – imunosuprese – interakce

Abstract

Immunosuppression treatment following heart transplantation. In recent years, heart transplantation is the treatment of choice in patients with severe heart failure. Immunosuppressants form the basis of pharmacotherapy in these patients. The traditional immunosuppressants are cyclosporin, azathioprine and glucocorticoids. Newer treatment schedules include cyclosporin, mycophenolate mofetil and glucocorticoids or tacrolimus, mycophenolate mofetil and glucocorticoids. Recently, combinations without nephrotoxic calcineurin inhibitors (cyclosporin or tacrolimus) are preferred in post-orthotopic heart transplantation (OHT) patients with renal function impairment. Sirolimus or everolimus are used instead in combination with mycophenolate. We aim to cease glucocorticoids in all treatment regimens after the first year of treatment with the resulting two-drug combination being life-long. Drug interactions are the most frequently linked to cyclosporin. The drugs that increase cyclosporin levels include amiodarone, cimetidine, steroids, diltiazem, erythromycin nicardipine, oral contraception, ranitidine and verapamil. The increased cyclosporin levels might lead to nephrotoxicity. On the other hand, the drugs that decrease cyclosporin levels might cause rejection (e.g. carbamazepine, antituberculotics, cholestyramine, phenobarbital). Concomitant administration of azathioprine and allopurinol might cause bone marrow suppression. Steroids enhance the effect of cyclosporin, their combination with diuretics leads to potassium depletion and ulcerogenic effect is potentiated when combined with anti-inflammatory agents. It is well known that both cyclosporin and tacrolimus are metabolised via the CYP 450 3A4 as are atorvastatin, lovastatin, simvastatin or the newer rosuvastatin. Consequently, an interaction between these drugs may lead to increased plasmatic concentrations of the statins and increased risk of myopathies. On the other hand, since pravastatin is not metabolised via the CYP 450 system and fluvastatin metabolises via the CYP 2C9, these agents appear to be suitable pharmacological options in the post-OHT patients as the risk of drug interactions at the CYP 450 3A4 is minimal. In the post-OHT patients, treatment with a low dose of any statin (atorvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, simvastatin 10 mg, rosuvastatin 10 mg, pravastatin 20–40 mg or fluvastatin 40 mg) should be started as soon as possible following OHT. If increased cholesterol needs further control, hydrophilic fluvastatin in retarded formulation or, alternatively, pravastatin 80 mg should be selected as they are, due to their pharmacological profile, less likely to cause myopathies. In conclusion, it is imperative that cardiologists regularly monitor their patients and consult transplantation centres if in any doubt.

Keywords

transplantation – immunosuppression – interaction

Úvod

Ortotopická transplantace srdce (OTS) je v posledních letech metodou volby léčby pacientů s těžkým srdečním selháním. Z praktického hlediska je v potransplantačním období důležitá znalost možných komplikací, lékových interakcí imunosupresiv a jejich nežádoucích účinků. Při podávání všech imunosupresiv je zvýšená náchylnost k infekcím jakékoliv etiologie. Imunosupresiva podáváme v dvojkombinaci, první rok ještě i s přidáním Prednisonu. Užívané kombinace imunosupresiv ukazuje tab. 1.

Cyklosporin

Cyklosporin je cyklický oligopeptid izolovaný z *Tolypocladium inflatum* nebo *Tolypocladium terricola*, v buňkách se váže na cyklofiliny, s nimiž tvoří komplex, který zasahuje do procesu intracelulárních signálních cest. Jeho konečným efektem je inhibice transkripčních faktorů nutných k aktivaci některých cytokinových genů, zejména genu pro IL-2, IL-3, IL-4 a interferon, čímž dochází k inhibici časně fáze aktivity T-lymfocytů, potlačení sekrece IL-2 zamezuje aktivaci dalších lymfocytů [1].

Nežádoucí účinky jsou: hyperplazie dásní (je obvykle reverzibilní během šesti měsíců po ukončení terapie), hirsutismus, hypertenze, nefrotoxita (projevující se jako intersticiální fibróza s tubulární atrofií), třes (jeho výskyt je závislý na dávce), hyperkalemie, hypomagnezemie, hyperurikemie, hyperlipidemie [2–4].

Lékové interakce: Cyklosporin je lipofilní, je metabolizován v játrech přes systém CYP 450, izoenzym 3A4 a jeho plazmatická koncentrace může být ovlivněna řadou léků, které se rovněž metabolizují přes tento systém [5]. Prolužuje biologický poločas digoxinu; zvyšuje riziko vzniku myopatie až rhabdomyolýzy při terapii statiny (především lovastatinu, simvastatinu a atorvastatinu) (tab. 2). Je známo, že cyklosporin i tacrolimus se metabolizují ces-

Tab. 1. Schéma imunoprese.

| | |
|------------|---|
| standardní | cyklosporin + azathioprin + steroidy cyklosporin + mykofenolát + steroidy tacrolimus + mykofenolát + steroidy |
| ve vývoji | sirolimus + tacrolimus + steroidy sirolimus + mykofenolát + steroidy everolimus + cyklosporin + steroidy |

Tab. 2. Léky, které mohou ovlivnit plazmatické koncentrace statinů.

| CYP 450 | Účinek | Léky s možnou interakcí |
|--------------|-----------------------------------|--|
| inhibice 3A4 | ↑ plazmatická koncentrace statinů | cyklofosamid, cyklosporin, diazepam, erytromycin, clarithromycin, felodipin, fluconazol, ketoconazol, kodein, lidokain, nifedipin, nitrendipin, sildenafil, terfenadin, verapamil, grapefruitová šťáva |
| indukce 3A4 | ↓ plazmatická koncentrace statinů | barbituráty, carbamezapin, griseofulvin, phenytoin, primidon, rifampicin |

Tab. 3. Nežádoucí účinky kortikoidů.

| | |
|------------------------|---|
| mineralokortikoidní | retence sodíku a vody, deplece draslíku |
| glukokortikoidní | diabetes mellitus, obezita, hyperlipidemie, hirsutismus |
| muskuloskeletální | myopatie, osteoporóza |
| gastrointestinální | peptický vřed, žaludeční krvácení, pankreatitida |
| psychické poruchy | deprese, suicidální tendence |
| kardiovaskulární | hypertenze |
| suprese kůry nadledvin | akutní nadledvinná nedostatečnost |
| snížení imunity | infekce, poškození hojení ran |

tou CYP 450 3A4 stejně jako atorvastatin, lovastatin, simvastatin či nový rosuvastatin a na základě lékové interakce dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto statinů s následným nebezpečím myopatií [6]. Naproti tomu pravastatin, který se přes systém CYP 450 nemetabolizuje, a fluvastatin, který se metabolizuje cestou CYP 2C9, se jeví farmakologicky vhodnější u nemocných po OTS, protože nebezpečí lékových interakcí na CYP 450 3A4 je minimální [7].

U nemocných po OTS je možno začít s nízkými dávkami jakéhokoliv statinu (atorvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, simvastatin 10 mg, rosuvastatin 10 mg, pravastatin 20–40 mg a fluvastatin 40 mg).

Je-li přesto nutné kontrolovat zvýšený cholesterol, zvolíme hydrofilní fluvastatin v retardované formě, event. pravastatin v dávce 80 mg, které mají farmakologické předpoklady mít nižší výskyt myopatií [8]. Ve fázi zkoušení je podávání ezetimibu.

Další léky, které zvyšují plazmatické hladiny cyklosporinu, jsou cimetidin, omeprazol, metoclopramid, cisaprid, diltiazem, verapamil, amiodaron, nefazodon, erythromycin, clarithromycin, norfloxacin, ciprofloxacín, ketoconazol,

itraconazol, fluconazol, inhibitory retrovirových proteáz, bromocriptin, danazol, estrogeny, progestiny, flavonoidy (naringin) obsažené v grapefruitové šťávě, perorální kontraceptiva, vysoké dávky methylprednisolonu, perorální antidiabetika ze skupiny derivátů sulfonylurey, NSAID (s výjimkou koxibů), chlorochin, colchicin, allopurinol, acetazolamid. Plazmatické hladiny naopak snižují: ticlopidin, barbituráty, carbamezapin, phenytoin, extrakt z třezalky tečkované, orlistat, rifampicin, rifabutin, isoniazid, pyrazinamid, terbinafin, octreotid. Současné podávání inhibitorů ACE nebo kalium šetřících diuretik vede ke zvýšení rizika hyperkalemie [9].

Azathioprin

Je derivátem cytostaticky účinného mercaptopurinu s vysokou účinností na potlačení imunity zprostředkované především lymfocyty T.

Jeho nežádoucí účinky jsou: nechutenství, nauzea, zvracení, megaloblastická anémie, leukopenie, trombocytopenie, alergické kožní reakce [10].

Lékové interakce: snižuje účinek perorálních antikoagulancií, jeho biotransformaci inhibuje současné podávání allopurinolu, které vyžaduje snížení dávek azathioprinu až na jednu

čtvrtinu, jeho myelotoxicitu zvyšují ostatní myelotoxická léčiva.

Prednison

Prednison je nehalogenovaný kortikosteroid s vystupňovanou glukokortikoidní účinností a nízkým mineralokortikoidním působením. Dávka 5 mg odpovídá cca 20 mg hydrocortisonu. Má nespecifické protizánětlivé účinky. Blokuje produkci cytokinů T lymfocyty a makrofágy, inhibuje tvorbu prostaglandinů a leukotrienů (inhibicí fosfolipázy A2), tlumí tvorbu interleukinů a zasahuje do celulární imunitní odpovědi [11]. Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tab. 3.

Lékové interakce: kortikoidy zvyšují hladiny cyklosporinu, s diuretiky zhoršují depleci draslíku, zvyšují toxicitu digoxinu, nesteroidních antiflogistik včetně ASA. Snižují účinek perorálních antidiabetik, inzulínu či antikoagulancií.

Tacrolimus (FK 506)

Jde o makrolidové antibiotikum produkované *Streptomyces tsukubaensis* s výrazným imunopresivním účinkem. Inhibicí kalcineurinu se váže na cytoplazmatický receptor FK binding protein (FKBP-12). Je značně podobný mechanismu účinku cyklosporinu: brání aktivaci lymfocytů T vyvolané mitogenní a antigenní stimulací (in vitro) přibližně 100krát účinněji než cyklosporin. Je velmi účinný zejména u chronických kortikorezistentních rejekcí [12].

Nežádoucí účinky jsou: nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, nechutenství, neurotoxicita (úzkost, zmatenost, deprese, závratě, halucinace, poruchy spánku, epileptické paroxysmy, parestezie), periferní otoky, nefrotoxicita, anémie, hyperglykemie, hyperkalemie, hypomagnezemie, svědění, alergické kožní reakce; méně často hypertenze, neuropatie, tinnitus, poruchy vidění, osteoporóza, hyperlipidemie, vzácně lymfoproliferativní onemocnění [13].

Lékové interakce: jeho plazmatické hladiny ovlivňují stejné léky jako v případě cyklosporinu.

Mykofenolát mofetil

Je to účinné imunopresivum ze skupiny antiproliferativních látek. Vlastní účinnou látkou je kyselina mykofenolová, která vzniká biotransformací proléčiva mycophenolat mofetilu. Inhibuje syntézu guanozinových nukleotidů inhibicí inosinmonofosfátdehydrogenázy. Má výraznější efekt na lymfoidní buňky než na myeloidní, způsobený odlišnou závislostí těchto dvou buněčných linií na syntéze nukleotidů de novo. Nemá

vliv na časné fáze aktivace lymfocytů (neinhibuje syntézu interleukinu 2), ale zřejmě zasahuje až do pozdějších proliferativních a diferenciálních pochodů. Dochází k potlačení produkce protilátek i ke snížení buněčné imunitní reakce [14].

Nežádoucí účinky jsou: zažívací potíže, dyspnoe, periferní otoky, hematurie, poruchy krevního obrazu, méně často poruchy srdečního rytmu, závratě, nespavost, bolest svalů, kostí a kloubů, třes, krvácení do trávicího ústrojí, hyperplazie dásní, gingivitida, stomatitida, pankreatitida, alergické kožní reakce; vzácněji vznik lymfoproliferativního onemocnění.

Lékové interakce: jeho plazmatické hladiny snižují adsorpční antacida a colestyramin.

Sirolimus (rapamycin) a everolimus

Sirolimus je makrolidové antibiotikum produkované *Streptomyces hydropiscus* s výrazným imunosupresivním účinkem, jehož podrobný mechanismus není zcela znám. Je však do značné míry odlišný od cyklosporinu nebo tacrolimu. Brání aktivaci lymfocytů T vyvolané mitogenní a antigenní stimulací (in vitro), přitom blokuje na vápníku závislé i nezávislé intracelulární signální transdukce. Derivátem sirolimu je RAD (everolimus). Sirolimus a everolimus inhibují progresi T-lymfocytů do S-fáze buněčného cyklu. Experimentální data ukazují, že by sirolimus mohl zabraňovat chronické rejekci a tím i vývoji vaskulopatie štěpu.

Nežádoucí účinky sirolimu jsou zažívací potíže, hypertenze, poruchy srdečního rytmu, dyspnoe, bolesti kostí a kloubů, periferní otoky, poruchy krevního obrazu, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hyperkalemie nebo naopak hypokalemie, akneiformní erupce, alergické kožní reakce; epistaxe, otoky obličeje, hemolyticko-uremický syndrom, vzácněji lymfoproliferativní onemocnění.

Důvody převodu na sirolimus u pacientů po srdeční transplantaci jsou chronická cyklosporinová nefrotoxicita [15,16], refrakterní rejekce [17], vaskulopatie štěpu [18], myopatie či cyklosporinová neurotoxicita.

Lékové interakce: jsou podobné jako u cyklosporinu či tacrolimu.

Na základě vlastních zkušeností z průběhu 15 let, od roku 1993 do roku 2008, můžeme

pozorovat významné změny v imunosupresivní terapii u pacientů po OTS. Dochází k poklesu užívání cyklosporinu a azathioprinu, na rozdíl od vzestupu používání mykofenolátu a tacrolimu. V kombinační léčbě je na ústupu kombinace cyklosporin a azathioprin, naopak vzrůstá počet pacientů s kombinací mykofenolát + cyklosporin nebo mykofenolát + tacrolimus [19].

Indukční terapie

Zahrnuje krátký interval prvních sedmi dnů od transplantace, dokud nejsou dosaženy terapeutické hladiny kalcineurinových inhibitorů. Existují různé protokoly využívající buď monoklonální, nebo polyklonální protilátky.

Polyklonální protilátky (ATG antilymfocytární nebo ALG antilymfocytární globulin) suprimují jak T, tak B lymfocyty, a tím mohou vést ke zvýšenému výskytu zejména oportunních infekcí. Muromonab (OKT3) je monoklonální protilátka namířená speciálně proti T lymfocytům, a tak šetří ostatní části imunitního systému příjemce. Jako nadějně se jeví protilátky přímo proti receptoru interleukinu 2: basiliximab (Simulect) nebo daclizumab (Zenapax).

Tyto léky se podávají jako čtvrté do základní trojkombinace imunosupresiv [20].

Závěr

Problematika kombinační terapie po srdeční transplantaci zahrnuje velmi široké spektrum preparátů, které pacienti užívají. Dlouhodobý úspěch této léčby pro pacienty závisí nejenom na práci transplantáčních center a klinických pracovišť, ale také na dobré spolupráci s terénními kardiology, kteří se s těmito pacienty dnes již běžně setkávají.

Podpořeno záměrem MSM 0021622402

Literatura

1. Martínek V, Matoušovic K, Špatenka J. Objev a užití cyklosporinu v klinické praxi. *Prakt Lék* 2002; 82: 14–20.
2. Špinarová L. Transplantace srdce z pohledu kardiologa. *Kardiologická revue* 1999; 2: 101–105.
3. Málek I. Transplantace srdce. *Postgraduální medicína* 1999; 1: 95–100.
4. Krejčí J, Hude P, Špinarová L et al. Transplantace srdce – indikace, komplikace, terapie – naše zkušenosti ze sledování 100 pacientů po srdeční transplantaci. *Vnitřní lék* 2000; 46: 750–755.

5. Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 – část 1. CYP 3A4. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 151–157.

6. Widimský J. Poškození svalů při léčbě inhibitory HMG CoA reduktázy-statiny. *Cor Vasa* 2003; 45: 376–386.

7. Špinarová L, Toman J. Fluvastatin u pacientů po transplantaci srdce. *Vnitřní lék* 1998; 44: 13–16.

8. Ballantyne CM. Statins after Cardiac Transplantation: Which Statin, What Dose, and How Low Should We Go? *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 515–517.

9. Hošková L, Málek I, Šedivý J et al. Lékové interakce cyklosporinu A. *Cor Vasa* 2002; 44: 481–488.

10. Lácha J. Úskalí imunosupresivní léčby. *Vnitřní lék* 2003; 49: 430–433.

11. Gebauerová M, Jandová R, Málek I et al. Obraz nemocného po srdeční transplantaci. *Cor Vasa* 1994; 35: 258–262.

12. Rinaldi M, Pellegrini C, Martinelli L et al. FK506 effectiveness in reducing acute rejection after heart transplantation: a prospective randomised study. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 1001–1010.

13. Špinarová L, Toman J, Hude P et al. Dlouhodobé metabolické účinky tacrolimu a cyklosporinu po transplantaci srdce. *Sborník abstrakt V. konference transplantace orgánů a tkání, Brno* 2002.

14. Špinarová L, Toman J. Pharmacotherapy after heart transplantation. *Cor Vasa* 2000; 42: 335–340.

15. Snell GI, Lewey BJ, Chin W et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 540–546.

16. Hunt J, Lerman M, Dewey T et al. Conversion to sirolimus lessens renal dysfunction in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 113.

17. Víklík O, Matl I. Rapamycin: nové imunosupresivum schopné potlačit chronickou rejekci? *Čas Lék Čes* 2001; 140: 22–25.

18. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circ* 2003; 108: 48–53.

19. Špinarová L, Hude P, Krejčí J et al. Vývoj imunosupresivních režimů v průběhu 10 let u pacientů po transplantaci srdce. *Sborník abstrakt 6. kongresu České transplantáční společnosti. Praha* 14.–16. 10. 2004: 15.

20. Vítovec J, Špinar J et al. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 2. vyd. Praha: Grada 2004.

Doručeno do redakce 17. 3. 2009

Přijato po recenzi 24. 4. 2009

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

I. interní kardiologická klinika, LF MU Brno

lenka.spinarova@fnusa.cz