

Řízení imunosupresivní léčby u transplantovaných pacientů

Autor: Marie Ptáčnicková, **Školitel:** MUDr. Jan Strojil, Ph.D.

Transplantace

V minulosti znamenalo selhání funkce některého z životně důležitých orgánů jasný verdikt. Moderní medicína však disponuje celou řadou možností, o nichž se našim předkům ani nesnilo. Jedním z těchto zázraků vědy je možnost přenést srdce, ledvinu, krvevorné buňky či další orgány jednoho člověka do těla druhého, kterému jeho vlastní orgány vypověděly službu.

U některých z těchto orgánů je velmi důležité, aby si dárce i příjemce štěpu byli co nejpodobnější; přesněji řečeno, jedná se o určitou část genetické informace, která je zodpovědná za znaky na povrchu buněk. Tyto znaky zjednodušeně znamenají: „moje“. Odlišují vlastní buňky organismu od buněk cizích. Vůči cizím buňkám se organismus prostřednictvím imunitního systému vymezuje, neboť představují nebezpečí. Imunitní systém má za úkol škodlivé cizí elementy zlikvidovat. Vlastní buňky naopak musí být před zničením chráněny.

Ačkoliv je snaha o co největší shodu ve znacích na povrchu buněk, dárce a příjemce (s výjimkou jednovaječných dvojčat) nikdy nebudou zcela totožní. Proto je většinou zapotřebí imunitu příjemce nějakým způsobem potlačit.

Imunosuprese

Imunita, jedinečná schopnost našeho organismu, má význam především v obraně před infekcemi, během nichž do našeho těla vnikají cizorodé organismy – viry, bakterie či rozliční parazité. Existují však situace, kdy je zapotřebí tuto důležitou funkci určitým způsobem zablokovat. Mimo transplantace jde také o případy, kdy se imunitní systém jaksi zvrhne a napadne buňky vlastní, omylem vyhodnocené jakožto cizí.

Stavu, kdy je imunitní systém pacienta potlačen, říkáme imunosuprese. Může být navozena úmyslně pomocí léků, ale také může být důsledkem vrozené poruchy některé ze složek imunitního systému či probíhajícího nádorového onemocnění.

Imunosupresiva

Po transplantacích musí pacienti většinou užívat léky potlačující imunitu dlouhodobě, někdy i celoživotně. V prvních měsících až letech po transplantaci je tato dávka vyšší, později je možné ji postupně snižovat. Existuje mnoho léků, která mají schopnost utlumit imunitu. První a historicky

nejstarší skupinou jsou glukokortikoidy. Tyto léky mají protizánětlivý účinek, potlačují imunitní reakce bílých krvinek a snižují jejich počet. Daní za jejich užívání je velký počet nežádoucích účinků, které se velmi výrazně projevují při dlouhodobém užívání. Patří mezi ně například poruchy látkové přeměny, svalová slabost, ztenčení kůže, zvýšená srážlivost krve a mnohé další.

Druhou neméně významnou skupinu představují cytostatika, látky zpomalující růst a dělení buněk, využívané rovněž v léčbě nádorů. Typické nežádoucí účinky se projevují postižením populací rychle rostoucích buněk, jako jsou buňky střevní sliznice (odtud častá nevolnost a zvracení), krevní buňky, buňky zodpovědné za růst vlasů a u mužů rovněž spermie.

Třetí skupinu představují takzvaná selektivní imunosupresiva, které reprezentuje například cyklosporin a takrolimus. Objev cyklosporinu v 80. letech minulého století znamenal skutečný přelom v transplantační medicíně. Počet pacientů přežívajících déle než jeden rok od transplantace ledvin se oproti původním čtyřiceti procentům více než zdvojnásobil a také u jiných orgánových štěpů se přežití výrazně zlepšilo. Účinek cyklosporinu spočívá v tom, že blokuje funkce buněk imunitního systému, zvaných T-lymfocyty. T-lymfocyty reagují na přítomnost cizorodého znaku navázaného na specializované buňky. Bohužel ani u tohoto léku se nevyhneme nežádoucím účinkům, mezi něž patří například zbytnění dásní, nevolnost či poruchy funkce ledvin a jater. Právě proto, že přes nesporný přínos léčby představuje užívání těchto léků i nezanedbatelné riziko, je nutné je dávkovat správně tak, aby při optimálním léčebném účinku bylo minimalizováno riziko účinků nežádoucích.

Terapeutické monitorování hladin léčiv

U některých léků, mezi které patří právě tato imunosupresiva, je nutné počítat s různou rychlostí jejich vstřebávání, přeměny a vylučování. Z toho důvodu není možné spoléhat na to, že všichni pacienti, kteří užívají stejné dávky, budou mít stejné hladiny a tedy i účinek. Zatímco u některých z pacientů se vstřebá – a tedy začne působit – jen zlomek z podané dávky, u jiných to může být třeba polovina a u dalších třeba téměř celá tableta. Pokud je léku příliš málo, je to špatně; nebude mít potřebný efekt. U imunosupresiv by příliš nízká dávka znamenala zvýšené riziko toho, že imunitní systém pacienta napadne transplantovaný orgán a poškodí jej. Na druhou stranu, pokud je léku příliš mnoho, je to také špatně. Imunita by byla utlumena přes míru a pacient se tak stává snadným terčem pro mikroorganismy, které by jej za normálních podmínek těžko mohly ohrozit. Řada léků tlumících imunitu navíc může při vyšších hladinách poškozovat orgány pacienta, například ledviny. Proto je u těchto léků důležité monitorovat v pravidelných intervalech jejich hladinu. Podle toho, zda se hladina nachází v odpovídajícím (terapeutickém) rozmezí pro dané léčivo, pak dávku buď zvýšíme, snížíme, či - pokud je vše tak, jak má být - ponecháme na původní hodnotě.

Obrázek 1 HPLC - přístroj k přesnému měření množství určité látky



<http://en.wikipedia.org/wiki/File:HPLC.jpg>. 30.3.2015

Lékové interakce imunosupresiv

Při současném podání dvou a více léků může docházet ke vzájemnému ovlivnění jejich vstřebávání, ukládání do tkání, přeměny a vylučování. Takové ovlivnění nazýváme lékovými interakcemi. Tyto interakce jsou zodpovědné za sedm procent nežádoucích účinků léčiv a za přibližně třetinu z úmrtí pacientů, která jsou zapříčiněna užíváním léčiv. Jednou z významných interakcí je ovlivnění hladin dvou běžně užívaných imunosupresiv, cyklosporinu a takrolimu, některými léky proti infekcím. Pro léčbu infekcí, vyskytujících se u pacientů se sníženou obranyschopností častěji než u běžné populace, je nutné podávat protiinfekční léky. Jedná se antibiotika, působící na bakterie, antimykotika, léky účinné proti houbám a plísním, a antivirotika likvidující viry. Cyklosporin a takrolimus jsou po svém vstřebávání přeměňovány na další produkty, které již nemají žádaný účinek, a následně jsou vylučovány z těla. Za jejich přeměnu je zodpovědná látka bílkovinné povahy, enzym nesoucí označení CYP3A4. Stejně jako jiné příbuzné enzymy má velký význam pro přeměnu mnoha léčiv. Některá antibiotika mohou tuto přeměnu zpomalovat, v důsledku čehož pak hladina léků tlumících imunitu v krvi vzroste. Hrozí pak, že se hladina imunosupresiva dostane nad terapeutickou mez. Pro ošetřujícího lékaře je proto nezbytné, aby věděl o všech lécích, které pacient užívá. Pokud mezi dvěma současně užívanými léky existuje takováto interakce, pacient by měl být častěji sledován a případně by mu měla být dávka imunosupresiva snížena tak, aby se hladiny udržely v odpovídajícím terapeutickém rozmezí.

Jak terapeutické monitorování probíhá

Cílem terapeutického monitorování léčiv je nastavit dávkování tak, aby se pacient nacházel v rozmezí příslušejícím danému léku. Pacientovi bývá obvykle odebráno malé množství krve těsně před podáním další dávky léku, někdy je však nutné provádět mezi jednotlivými dávkami více odběrů. Spolu s odebraným biologickým materiálem pak do laboratoře putuje i žádanka, obsahující identifikační údaje pacienta, informace o jeho výšce, váze a dalších charakteristikách, aktuálně probíhajících infekcích, o jiných současně podávaných lécích a také údaje o léku, jehož hladinu stanovujeme. Protože se jedná o velmi malá množství, je zapotřebí využít speciálních laboratorních metod, které nám umožňují stanovovat i extrémně nízké koncentrace léčiva. Na základě této změřené hladiny a v závislosti na zdravotním stavu pacienta, době od transplantace, dalších rizikových faktorů, předchozí reakce na léčbu a dalších souvislostí potom lékař rozhodne, zda je nutné dávku zvýšit, snížit, či zda je možné ji ponechat. Různí pacienti mohou vyžadovat velmi různé dávky k dosažení stejných hladin, nelze tedy všem dávat stejné dávky např. dle tělesné hmotnosti, jako je tomu u jiných léčiv. I u stejného pacienta může být při změně zdravotního stavu či změně další užívané léčby zapotřebí dávku upravit.

Seznam použité literatury

1. H. Lüllmann, K. Mohr, and M. Wehling, *Farmakologie a toxikologie*. Praha: Grada Publ., 2004.
2. V. Mařha, *Cyklosporin A*. Praha: Grada, 1994.
3. "Klinická farmakologie imunosupresivní léčby." [Online]. Available: <http://www.theses.cz/id/kvqk2o>. [Accessed: 30-Mar-2015]