

Имуносупресивна терапија

Проф.д-р. Драгана Петровска Цветковска
Универзитетска Клиника за Неврологија, Медицински
факултет Скопје

-
- Имуносупресивната терапија е терапија која се дава кај автоимуни болести со цел да се намали/спречи автодеструкцијата на таргетираниот систем и на тој начин да се постигне контрола на болеста.

Имуносупресивните лекови можат да се класифицираат во пет групи:

глюкокортикоиди

цитостатика

антитела

лекови кои дејствуваат на имунофилини

други лекови

Глукокортикоиди

Во фармаколошките (супрафизиолошки) дози, глукокортикоиди, како што се преднизон, дексаметазон и хидрокортизон, се користат за сузбивање на разни алергиски, воспалителни и автоимуни нарушувања. Тие исто така се администрираат како посттрасплантаторски имуносупресиви за да се спречи акутно отфрлање на трансплантантот. Сепак, тие не спречуваат инфекција и исто така ги инхибираат подоцнежните репаративни процеси.

Имуносупресивен механизам

Глукокортикоидите го потиснуваат имунитетот поврзан со клетките. Дејствуваат со инхибиција на гените кои кодираат за цитокините Интерлеукин 1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 и TNF-алфа, најважни од кои е ИЛ-2.

Помалото производство на цитокини ја намалува активацијата на Т-клетките.

Глукокортикоидите исто така го потиснуваат хуморалниот имунитет, предизвикувајќи Б-клетки да изразуваат помали количини на рецептори на IL-2 и IL-2. Ова ја намалува експанзијата на клон на Б клетките и синтезата на антитела.

Антиинфламаторни ефекти

Глукокортикоидите влијаат врз сите видови на воспалителни настани, без оглед на нивната причина. Тие ја поттикнуваат синтезата на липокортин-1 (анексин-1), која потоа се врзува за клеточните мембрани, спречувајќи ја фосфолипазата A2 да дојде во контакт со неговата подлога арахидонска киселина. Ова доведува до намалено производство на еикозаноид. Изразот на циклооксигеназа (и COX-1 и COX-2) е исто така потиснат, што го потенцира ефектот.

Глукокортикоиди, исто така, го стимулираат липокортин-1 да избега во екстрацелуларен простор, каде што се врзува за рецепторите на мембраните на леукоцитите и инхибира разни воспалителни настани: епителна адхезија, емиграција, хемотакса, фагоцитоза, респираторно пукање и ослободување на разни воспалителни медијатори (лизозомски ензими, итн.) цитокини, активирач на плазминоген на ткива, хемокини и сл.) од неутрофили, макрофаги и мастоцити.

Гликокортикоидите во неврологијата

- Гликокортикоидите се широко применети во третман на невролошки болести како што се
- Мултипла склероза (2-5 гр пулсни дози- 2-5 дена)
- Миастениа гравис (прологирани 2-3 неделно давање на пониски дози и континуирана примена на доза на одржување- во зависност од клиничката слика на болеста)
- Хронична инфламаторна сензомоторна полиневропатија (продолгирано администрирање на пониски дози, понекогаш со потреба од доза на одржување)
- Миозитис (продолгирано администрирање на пониски дози, до нормализирање на клиничката слика, ниво на ЦК и уреден ЕМГ наод)
- Мононевропатии (воспалителни, пострауматски...)

Цитостатици

Цитостатиците ја инхибираат поделбата на клетките.

При имуноterapiја, тие се користат во помали дози отколку во третманот на малигни заболувања.

Тие влијаат на размножувањето на двете Т-клетки и на Б-клетките.

Поради нивната најголема ефективност, најчесто се администрираат пурински аналози.

Наоѓа примена како дополнителна терапија при третман на Мултипла склероза.

Алкализирачки агенси

Се користат при имуноterapiја се азотни додатоци (циклофосфамид), нитросуреа, платина соединенија и други. Циклофосфамид (Baxter's Cytoxan) е веројатно најсилното имуносупресивен лек.

Во мали дози, тој е многу ефикасен во терапијата на системски лупус еритематозус, автоимуни хемолитички анемии, грануломатоза со полиангитис и други имунолошки заболувања.

Во неврологијата наоѓа примена во имуномодулација кај пациенти со миастениа гравис и мултипла склероза.

Високите дози предизвикуваат панцитопенија и хеморагичен циститис, бара лабораториско контролирање на крвната слика и урината.

Антиметаболити

Антиметаболитите се мешаат во синтезата на нуклеинските киселини. Овие вклучуваат: аналози на фолна киселина, како што е метотрексат, пурински аналози, како што се азатиоприн и меркаптопурин, пиримидин аналози, како што е флуороурацил, инхибитори на синтеза на протеини.

Метотрексат

Метотрексат е аналог на фолна киселина. Ја врзува дихидрофолат редуктаза и спречува синтеза на тетраhydrofolat.

Се користи во третманот на автоимуни заболувања (на пример, ревматоиден артритис или Бехетска болест) и при трансплантација.

Во неврологија се применува понекогаш како дополнителна терапија кај мултипла склероза.

Азатиоприн и меркаптопурин

Азатиоприн (Имуран) е главната имunosупресивна цитотоксична супстанција. Широко се користи за контрола на реакциите на одбивање на трансплантација. Меркаптопурин делува како пурински аналог и инхибитор на синтезата на ДНК. Самиот меркаптопурин исто така може да се администрира директно.

Со спречување на клоналното проширување на лимфоцитите во индукционата фаза на имунолошкиот одговор, тоа влијае и на клетката и на хуморалниот имунитет. Исто така е ефикасен во третманот на автоимуни заболувања.

Во неврологијата Имуран наоѓа примена во третман на Миастениа гравис и мултипла склероза.

Антитела

Антителата се користат како брза и моќна имуносупресивна терапија за да се спречат реакции на акутно отфрлање, како и насочен третман на лимфопролиферативни или автоимуни нарушувања (на пр., Анти-CD20 моноклонали).

Поликлонални антитела

Хетерологните поликлонални антитела се добиваат од серумот на животни (на пример, зајак, коњ) и се инјектираат со тимоцити или лимфоцити на пациентот.

Се користат антилимфоцити (АЛГ) и антитиноцитни антигени (АТГ).

Тие се дел од стероидната отпорност на акутно отфрлање и третман на тешка апластична анемија. Сепак, тие се додаваат првенствено на други имуносупресиви за да се намали нивната доза и токсичност. Тие исто така овозможуваат транзиција кон терапија со циклоспорин.

Поликлоналните антитела ги инхибираат Т-лимфоцитите и предизвикуваат нивна лиза, што е и цитолиза со посредство во комплет и клеточна медијативна оптонизација проследена со отстранување на ретикулоендотелиалните клетки од циркулацијата во слезината и црниот дроб.

На овој начин, поликлоналните антитела ги инхибираат имуните реакции поврзани со клетките, вклучително и отфрлање на графт, одложена хиперсензитивност (т.е. реакција на кожата на туберкулин) и заболување на графт-наспроти домаќин (GVHD), но влијаат на производство на антитела зависни од тимус.

Поликлоналните антитела влијаат врз сите лимфоцити и предизвикуваат општа имуносупресија, што може да доведе до пост-трансплантациони лимфопрлиферативни нарушувања (PTLD) или сериозни инфекции, особено со цитомегаловирус. За да се намалат овие ризици, третманот е обезбеден во болница, каде што е достапна соодветна изолација од инфекција. Обично се администрираат за пет дена интравенозно во соодветна количина.

Пациентите остануваат во болницата три недели за да му дадат време на имунитетниот систем да се опорави до точката кога веќе не постои ризик од серумска болест.

Поради висока имуногеност на поликлоналните антителиа, скоро сите пациенти имаат акутна реакција на третманот.

Се карактеризира со треска, строга епизода, па дури и анафилакса. Подоцна за време на третманот, некои пациенти развиваат серумска болест или имунолошки комплекс гломерулонефритис.

Болеста во серумот се јавува седум до четиринаесет дена по започнувањето на терапијата. Пациентот страда од треска, болка во зглобовите и еритема што може да се смири со употреба на стероиди и аналгетици. Уртикарија исто така може да бидат присутна.

Можно е да се намали нивната токсичност со употреба на високо прочистени серумски фракции и интравенска администрација во комбинација со други имуносупресиви, на пример, инхибитори на калцинеурин, цитостатици и кортикостероиди.

Најчеста комбинација е да се користат антителиа и циклоспорин истовремено со цел да се спречат пациентите постепено да развиваат силен имунолошки одговор на овие лекови, со што се намалува или елиминира нивната ефикасност.

Моноклонални антители

Моноклоналните антители се насочени кон точно дефинирани антигени.

Затоа, тие предизвикуваат помалку несакани ефекти.

Особено значајни се антителата насочени кон рецепторот IL-2 (CD25-) и CD3.

Тие се користат за да се спречи отфрлање на трансплантирани органи, но и да се следат промените во субпопулациите на лимфоцитите.

Разумно е да се очекуваат слични нови лекови во иднина.

Антитела насочени кон Т-клетки

Муромонаб-ЦД3 е мууно анти-ЦД3 моноклонално антитело од типот IgG2a што спречува активирање и размножување на Т-клетките со врзување на комплексот на рецептор Т-клетки присутен на сите диференцирани Т-клетки.

Како таков, тој е еден од најсилните имуносупресивни супстанции и се администрира за контрола на епизоди на акутно отфрлање отпорни на стероиди и / или поликлонални антитела. Бидејќи делува поконкретно од поликлоналните антитела, тој исто така се користи профилактички кај трансплантациите.

Механизмот на дејствување на муромонаб е делумно разбран. Познато е дека молекулот се врзува за комплекс на рецептор TCR / CD3. Во првите неколку администрации, ги активира Т-клетките, што доведува до сериозен синдром 30 до 60 минути подоцна. Се карактеризира со треска, мијалгија, главоболка и артралгија.

Понекогаш се дава при животна загрозувачка реакција на кардиоваскуларниот систем и на централниот нервен систем, при што е потребна долга терапија. Во овој период CD3 го блокира врзувањето на TCR-антигенот и предизвикува промена на конформацијата или отстранување на целиот комплекс TCR3 / CD3 од површината на Т-клетката.

Ова го намалува бројот на достапни Т-клетки, можеби со чувствителизација на нив за навлегување од епителните ретикуларни клетки. Вкрстеното врзување на молекулите на CD3, исто така, активира интрацелуларен сигнал, предизвикувајќи алергија на Т-клетки или апоптоза, освен ако клетките добиваат друг сигнал преку ко-стимулаторна молекула.

Антителата на ЦД3 ја менуваат рамнотежата од клетките Th1 во Th2 бидејќи CD3 ја стимулира активирањето на Th1.

Потентен лек во третман на мултипла склероза.

Антитела насочени кон рецепторот ИЛ-2

Интерлеукин-2 е важен регулатор на имунолошкиот систем неопходен за проширување на клоновите и опстанок на активирани лимфоцити Т. Неговите ефекти се посредувани од рецепторот на површината на клеточната површина ИЛ-2а, кој се состои од ланци на α , β и γ . ИЛ-2а (CD25, антиген за активирање на Т-клетки, ТАС) се изразува само со веќе активирани Т-лимфоцити.

Затоа, таа е од особено значење за селективниот имуносупресивен третман, а истражувањето е насочено кон развој на ефективни и безбедни анти-ИЛ-2 антитела.

Со употреба на рекомбинантна технологија на гени, модифицирани се анти-ТАС антитела на глушец, што доведува до презентација на две химерични глувци / човечки анти-так антитела во 1998 година: базиликсимаб (Симулект) и даклизумаб (Зенапакс).

Овие лекови дејствуваат со врзување на рецепторот ИЛ-2а, спречувајќи го проширувањето на активирани лимфоцити предизвикани од ИЛ-2 и скратување на нивниот опстанок.

Тие се користат при профилакса на акутно отфрлање на органите по билатерална трансплантација на бубрег, и двете се исто толку ефикасни и со само неколку несакани ефекти.

Имуномодулатори кај мултипла склероза

- Од 2014 година, девет лекови кои ја модифицираат болеста се одобрени од страна на регулаторните агенции за релапс-ремитентна мултипла склероза (RRMS), вклучувајќи: интерферон бета-1а, интерферон бета-1б, глатирамер ацетат, митоксантрон, natalizumab, fingolimod, teriflunomide, диметил фумарат и alemtuzumab.

- **Интерферони и глатирамер ацетат се прва линија на третман и се приближно еднакви во намалување на рецидиви за околу 30%.**
- **Natalizumab ја намалува стапката на релапси повеќе од прва линија лекови, но поради несаканите дејства е втора линија агент резервирана за оние кои не реагираат на други третмани или со тешка форма на болеста.**
- **Митоксантрон, чие користење е ограничено заради тешки несакани ефекти, е трета линија за оние кои не реагираат на други лекови.**
- **Улогата на некои понови агенци како fingolimod, teriflunomide и диметил фумарат, се уште не е целосно јасна па заради тоа не се влезени во evidence base медицина .**



ПРОГНОЗА на невролошки автоимуни болести



- Поголемиот дел од пациентите имаат нормален животен век. Сепак, тоа може да биде мошне тешко да се предвиди, бидејќи болеста варира толку многу од еден до друг пациент.
- Кај мал број на пациенти може брзо да напредува болеста која може да предизвика сериозни здравствени проблеми уште во самиот почеток.
- Тешка инвалидност може, во ретки случаи, да доведе до прерана смрт од инфекција или воспаление на белите дробови.