

ТЕРАПИЈСКА ПРИМЕНА ГЛИКОКОРТИКОИДА И ИМУНОСУПРЕСИВА

Лепосава ГРБОВИЋ, Мирослав РАДЕНКОВИЋ

Институт за фармакологију, клиничку фармакологију и токсикологију,
Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Фармакотерапија аутоимунске болести тиреоидеје (АИБТ) је сложена. Поред супституционе терапије, антииреоидних лекова, бета-блокатора и других лекова у зависности од клиничке слике болести, обухвата и примену гликокортикоида и имunosупресива. Физиолошка дејства гликокортикоида су бројна, добро позната и детаљно описана. Главни фармаколошки ефекти гликокортикоида на којима се заснива њихова терапијска примена су антиинфламационо и имunosупресивно дејство. У овом раду су изложени најважнији аспекти клиничке фармакологије гликокортикоида, укључујући основне принципе за њихову терапијску примену и индикације у којима се најчешће користе, са примерима дозирања за реуматске болести, реналне болести, алергијске реакције, бронхијалну астму, запаљењска обољења гастроинтестиналног тракта, тромбоцитопенију, трансплантацију органа, Грејвсову (*Graves*) офталмопатију. Поред овога, описана су нежељена и токсична дејства гликокортикоида, као и њихове интеракције са другим лековима. Значајно место у лечењу имунолошких болести имају имunosупресивни лекови, који се користе у смањењу имуноског одговора код аутоимунских болести и трансплантације органа. Поред гликокортикоида, данас се као имunosупресиви користе инхибитори калцинеурин (циклоспорин, такролимус), антипролиферациони и антиметаболички лекови (сиролимус, азатиоприн, микофенолат мофетил, метотрексат, циклофосфамид) и моноклонска антитела: анти-*CD3* антитело (муромонаб-*CD3*), анти-*CD25* антитело (даклизумаб), анти-*TNF*-алфа антитело (инфликсимаб). У овом одељку су изложени најважнији подаци о механизмима дејства, рационалној терапијској примени и нежељеним и токсичним дејствима имunosупресивних лекова.

Кључне речи: гликокортикоиди; имunosупресиви; фармакотерапија

УВОД

Фармакотерапија аутоимунске болести тиреоидеје (АИБТ) је сложена, зависи од типа дисфункције тиреоидеје, степена тежине болести, пропратних компликација и низа других фактора. Поред супституционе терапије (хипофункција тиреоидеје), антииреоидних лекова (хиперфункција тиреоидеје), бета-блокатора и других лекова у зависности од клиничке слике болести, своје место у лечењу АИБТ имају и гликокортикоиди и имunosупресивни лекови. Стога ће у овом раду бити сажето изложени најважнији аспекти клиничке фармакологије гликокортикоида и имunosупресивних лекова.

ГЛИКОКОРТИКОИДИ

Физиолошка дејства кортикостероида су бројна и испољавају се у читавом организму. Кортикостероиди су укључени у регулацију метаболизма угљених хидрата, протеина и липида, одржавање баланса телесних течности и електролита, очување нормалних функција кардиоваскуларног система, имунолошке одбране, бубрега, скелетних мишића, ендокриног и нервног система. Такође, механизмима који још у потпуности нису објашњени кортикостероиди омогућавају људском организму да компензује стресне ситуације и да се одбрани од различитих нокси и промена животне околине. Главни фармаколошки ефекти кортикостероида на којима се заснива њихова терапијска примена су антиинфламационо и имunosупресивно дејство.

Антиинфламационо и имunosупресивно дејство

Кортикостероиди утичу на број лимфоцита и у великој мери мењају њихов имунолошки одговор. Ови ефекти представљају интегралне делове антиинфламационог и имunosупресивног дејства гликокортикоида, који могу да предупреде или супримирају запаљење изазвано различитим стимулусима, као што су зрачење, механичке и хемијске ноксе, инфекције и имунолошки стимулуси. Иако примена гликокортикоида као антиинфламационих лекова не утиче на основни узрок болести, супресија запаљенске реакције је од изузетног клиничког значаја, тако да се гликокортикоиди налазе у групи најчешће преписиваних лекова. Слично овоме, гликокортикоиди су од изузетне користи у лечењу патолошких процеса који су резултат нежељених имунолошких реакција. Према степену тежине ове реакције, могу бити од оних које су примарно резултат активације хуморалног имунитета, као што је уртикарија, до оних у којима учествују ћелијски механизми одбране, као што је реакција одбацивања транспланта. Имуносупресивна и антиинфламациона дејства гликокортикоида су међусобно повезана, вероватно због тога што оба ефекта обухватају инхибицију функције леукоцита [1, 2].

Гликокортикоиди вишеструким механизмима супримују запаљењску реакцију. Данас је познато да гликокортикоиди у различитим ћелијама инхибирају продукцију фактора који су критични за почетак инфламационог одговора. Као резултат, смањено је ослобађање вазоактивних и хемостазијских фактора, смањена је секреција липолитичких и протеолитичких ензима, ограничена је екстравазација леукоцита у ре-

гион запаљења и, на крају, супримирана фиброза. Укупан ефекат наведених дејстава на различите врсте ћелија је значајно смањење инфламационог одговора.

Утицај стресних стања на механизме имунолошке одбране је добро познат, као и допринос активације осовине хипоталамус–хипофиза–надбубрег у одговору на стрес [3, 4]. Ово додатно указује на велики значај гликокортикоида као физиолошких модулатора имунолошког система и сматра се да они штите организам од снажног инфламационог одговора који може да угрози живот човека. Стресови као што су повреде, инфекције и болести изазивају појачану продукцију цитокина, сигналних молекула с улогом у интеграцији дејстава макрофага, односно моноцита, *T* лимфоцита и *B* лимфоцита током развоја имунског одговора. Треба истаћи да цитокини, као што су интерлеукин 1 (*IL-1*), интерлеукин 6 (*IL-6*) и фактор некрозе тумора алфа (*TNF-α*) стимулишу осовину хипоталамус–хипофиза–надбубрег. У односу на друге цитокине, дејства *IL-1* су најизраженија. *IL-1* стимулише ослобађање хормона ослобађања кортикотропина из неурона хипоталамуса, интерагује директно са хипофизом, повећава ослобађање адренкортикотропног хормона и може директно да стимулише надбубрежну жлезду да продукује гликокортикоиде [5]. Повећана продукција гликокортикоида доводи до снажне инхибиције имунолошког система истовремено на више места. Гликокортикоиди у овом процесу инхибирају цитокине, као што су интерферон гама, фактор стимулације колонија гранулоцита, односно моноцита, интерлеукине 1, 2, 3, 6, 8 и 12, као и *TNF-α*. На овај начин су осовина хипоталамус–хипофиза–надбубрег и имунолошки систем у могућности да заједнички делују у одговору на стрес. Сматра се да су ове интеракције изузетно важне за одржавање хомеостазе.

Гликокортикоиди се традиционално убрајају у имуносупресивна средства, међутим, новија сазнања указују да гликокортикоиди, који се ослобађају у физиолошком одговору организма на стрес, могу да стимулишу хуморалну компоненту имунског одговора (на пример, стварање антитела), а, с друге стране, да супримују ћелијски имунитет. Механизми овог дуалног дејства гликокортикоида нису у потпуности разјашњени, али највероватније укључују инхибицију *T*-помажућих (*Th-1*) ћелија и активацију *Th-2* ћелија.

Терапијска примена

С изузетком супституционе терапије код стања са недостатком, примена гликокортикоида је највећим делом емпиријска. Засновани на широком клиничком искуству, прихваћени су следећи главни принципи за терапијску примену гликокортикоида [6-8].

Због броја и тежине потенцијалних нежељених дејстава, одлука о увођењу гликокортикоида захтева пажљиву процену релативног ризика и користи за сваког болесника. За сваку болест и сваког болесника доза за постизање терапијског ефекта се одређује према клиничким испитивањима, искуству и грешкама. Доза се ревалуира периодично према ак-

тивности болести, клиничком успеху или компликацијама лечења. Појединачна доза гликокортикоида, чак и у високој дози, примењена краткотрајно (до једне недеље), с изостанком специфичних контраиндикација, не би требало да испољи штетна дејства; треба применити најмању дозу којом се постиже жељени терапијски ефекат. Када су у питању болести које угрожавају живот болесника, иницијална доза мора бити висока до постизања брзе контроле кризе. Ако се терапијски ефекат не постигне, доза може бити дуплирана, чак и утростручена. Када се постигне контрола потенцијално леталне болести, смањење дозе се спроводи у условима који омогућавају често и адекватно надгледање болесника. Примена гликокортикоида дуже од једне недеље доводи до нежељених дејстава која су дозно-зависна и временски зависна, ризик од повећања њихове инциденције је у корелацији са величином дозе и трајањем примене. С изузетком супституционе примене, терапија гликокортикоидима је симптоматска, није специфична и каузална, а она својим антиинфламационим и имуносупресивним дејством ублажава и отклања симптоме болести. Терапија гликокортикоидима се постепено укида (постепено смањење дозе у регуларним временским интервалима), а нагло укидање после продужене примене носи значајан ризик за настанак адреналне инсуфицијенције, која може довести до смрти болесника. Уколико је иницијална корист гликокортикоидном терапијом постигнута, када је год могуће треба их заменити другим лековима, на пример, нестероидним антиинфламаторима.

За терапијску примену гликокортикоида постоје две групе индикација: супституциона терапија и лечење неендокриних болести. Супституциона терапија укључује лечење акутне адреналне инсуфицијенције, хроничне адреналне инсуфицијенције и конгениталне адреналне хиперплазије, стања која нису честа. Међутим, најшира терапијска примена гликокортикоида је код болести које директно не укључују осовину хипоталамус–хипофиза–надбубрег. Код тих болести гликокортикоиди су симптоматска терапија, њихово дозирање је различито у зависности од природе и тежине болести, а нежељена дејства зависе од величине дозе и дужине лечења.

Реуматске болести

Гликокортикоиди се широко користе у лечењу различитих реуматских болести и посебно су важни у лечењу тешких реуматских обољења каква су системски лупус еритематозус [9] или васкулитис, као и *poliarteritis nodosa*. За ове тешке болести почетна доза гликокортикоида мора бити довољна, како би брзо супримирао болест и смањила оштећење ткива. Често се иницијално користи преднизон (1 mg/kg дневно у подељеним дозама). Када је у питању реуматоидни артритис, кортикостероиди се примењују код напредовалог облика болести, када физичка терапија и нестероидни антиинфламатори не помогну. Типична почетна доза је 5-10 mg преднизона дневно. Алтернатива је интраартикуларна инјекција, у зависности од броја захваћених зглобова, а типична

доза је 5-20 mg триамцинолон-ацетонида или његовог еквивалента.

Реналне болести

Болесници са нефротским синдромом добро реагују на стероидну терапију, а примена гликокортикоида је прва линија лечења, како за одрасле, тако и за децу [10]. Иницијална дневна доза преднизона је 1-2 mg/kg дневно током шест недеља, а затим следи постепено смањење дозе током следећих 6-8 недеља. Објективни докази клиничког одговора, као смањење протеинурије, настаје за две-три недеље код 85% болесника, а код више од 95% болесника постиже се ремисија за три месеца.

Алергијске болести

Дејство гликокортикоида наступа споро и код болесника са тешким алергијским реакцијама, какав је анафилактички шок, одмах се примењује адреналин *i.m.* или *s.c.*, с тим што се доза може поновити на 15 минута (до три дозе), а затим се могу применити кортикостероиди. У тешким стањима се примењују гликокортикоиди *i.v.* (метилпреднизолон 125 mg *i.v.* на шест сати).

Бронхијална астма

Код већине болесника инхалациони гликокортикоиди (беклометазон-дипропионат, триамцинолон-ацетонид, будесонид и други) су смањили потребу за оралним гликокортикоидима. У акутној егзацербацији астме краткотрајно се користе орални гликокортикоиди, на пример, 40-60 mg преднизона дневно током пет дана. Код тешких астмагичних напада који захтевају болничко лечење користе се парентерални гликокортикоиди, као што је метилпреднизолон *i.v.* у дози 60-120 mg на шест сати, а наставља се оралним преднизолом 40-60 mg дневно [11].

Гастроинтестиналне болести

Гликокортикоиди се користе код запаљењских обољења црева, хроничног улцерозног колитиса и Кронове (*Chron*) болести [12], и то код болесника који слабо реагују на конзервативне мере лечења (дијета, сулфасалазин). Код умерених облика улцерозног колитиса примењује се 100 mg хидрокортизона, код тежих акутних егзацербација орални преднизон (10-30 mg дневно), а у најтежим случајевима 60-120 mg преднизона дневно.

Тромбоцитопенија

Код тромбоцитопеније преднизон се примењује у дози од 0,5 mg/kg, у тежим случајевима и за почетно лечење идиопатске тромбоцитопеније доза преднизона је 1-1,5 mg/kg.

Трансплантација органа

Код трансплантације органа у време хируршке интервенције примењује се висока доза преднизона (50-100 mg) заједно са другим имunosупресивима. У терапији одржавања се примењују мање дозе гликокортикоида.

Грејвсова офталмопатија

Грејвсова (*Graves*) офталмопатија је аутоимунско обољење које се може поделити на три клиничка подтипа: конгестивну, миопатску и мешовиту офталмопатију. Изазвана је имунском укрштеном реактивношћу између орбиталних и тиреоидних антигена. Главни антигени су тиреотропни рецептор и нови протеин G2S, који је идентификован као фрагмент транскрипционог фактора *FOXP1*. Код већине болесника Грејвсова офталмопатија је самоограничавајућа и није потребно специфично лечење. Ако је лечење ипак потребно, примењују се гликокортикоиди [13, 14], орбитална радиотерапија и орбитална декомпресија. Нови начини лечења, који су још у фази испитивања, укључују аналоге соматостатина, антиоксидансе и антагонисте цитокина.

Као компликација хипертиреозидизма Грејвсова офталмопатија настаје код 6% болесника непушача и 23% пушача, тако да је прекид пушења врло важан фактор превенције. Код прогресивног егзофталмуса примењује се преднизон у дневној дози од 40 до 60 mg, са смањењем дозе током више недеља. Већа иницијална доза преднизона од 80 до 120 mg дневно се користи код компресије оптичког нерва. Преднизон ублажава симптоме код 64% болесника непушача, док се код само 14% болесника пушача постиже клинички одговор.

Гликокортикоиди, као симптоматска терапија, имају широко индикацијско подручје. Поред наведених болести користе се код аутоимунских хематолошких болести, хепатичких обољења (аутоимунски хронични активни хепатитис, хепатичка енцефалопатија), церебралног едема, саркоидозе, малигних болести (лимфоцитна леукемија, лимфоми у комбинацији са хемотерапијским протоколима), мултипле склерозе, повреда кичмене мождине, у дерматологији локално и орално (запаљењске дерматозе, екцеме, пемфигус), у офталмологији (топикално).

НЕЖЕЉЕНА И ТОКСИЧНА ДЕЈСТВА

Терапијска примена гликокортикоида може довести до настанка нежељених и токсичних дејстава, које смо поделили у две групе: прва је резултат континуиране примене супрафизиолошких доза, а друга настаје код наглог прекида примене ових лекова [15-17]. Нежељена дејства могу оштетити здравље и зато је неопходна стручна процена ризика и користи за сваког болесника посебно. Продужена примена терапијских (супрафизиолошких) доза кортикосте-

роида може изазвати следећа нежељена и токсична дејства:

- јатрогени Кушингов (*Cushing*) синдром (округло подбуло лице са плетором, хипергликемија, остеопороза, појачан апетит и повећање телесне масе, несаница и др.) може настати код сваке примене гликокортикоида дуже од 14 дана;
- поремећај баланса воде и електролита (хипокалемија, алкалоза, едеми, хипертензија, хипергликемија);
- повећана осетљивост на инфекцију и ризик од реактивације латентне туберкулозе (услед инхибиције имунског система и запаљењског одговора);
- ризик од настанка пептичког улкуса, са крвављењем и перфорацијом;
- миопатија (слабост мишића, могућа миопатија респирационе мускулатуре, посебна пажња код болесника са бронхијалном астмом и опструкцијом болести плућа);
- поремећаји понашања (нервоза, несаница, промене расположења, психозе, суицидне идеје);
- катаракта (добро је утврђена компликација, а код деце постоји посебан ризик);
- остеопороза је честа и тешка компликација терапије гликокортикоидима, настаје код 30-50% болесника на лечењу хроничне болести и доводи до фрактура у остеопорози. Гликокортикоиди смањују густину костног ткива вишеструким механизмом, укључујући инхибицију стероида гонада, смањену гастроинтестиналну ресорпцију калцијума и супресију активности остеобласта;
- остеонекроза (позната као аваскуларна или асептична некроза) је релативно честа компликација гликокортикоидне терапије. Најчешће је захваћена глава фемура, али процес може да захвати и главу хумеруса и дисталног фемура. Ризик повећавају високе дозе и продужено лечење. Остеонекроза генерално прогредира и код већине болесника се јавља потреба замене зглоба;
- ретардација раста и развоја деце може настати применом релативно малих доза гликокортикоида. Прецизан механизам овог дејства није познат. Постоје докази да се синтеза колагена и раст дугих костију могу поправити применом хормона раста, али су потребна даља истраживања. Резултати студија на експерименталним животињама су јасно показали тератогени потенцијал гликокортикоида, антенатусна експозиција овим лековима изазива расцеп меког непца, оштећује неуронски развој, изазива сложене бихевијоралне ненормалности и друге малформације. Остали нежељени и токсични ефекти који се могу јавити су глауком, повећан интракранијални притисак, појачана коагулабилност крви, повишена температура, менструални поремећаји.

ИНТЕРАКЦИЈЕ СА ДРУГИМ ЛЕКОВИМА

При истовременој примени терапијски ефекат кортикостероида смањују рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин, примидон

и аминоклутетимид, јер убрзавају метаболизам кортикостероида [18]. Ефедрин убрзава метаболизам дексаметазона. Кортикостероиди смањују дејство хипогликемика, укључујући инсулин, антихипертензивних лекова и диуретика, док појачавају хипокалемијски ефекат ацетазоламида, диуретика Хенлеове петље, тиазидних диуретика и карбеноколлона [19]. Кортикостероиди могу појачати антикоагулантно дејство кумаринских деривата, тако да је код истовремене примене потребно праћење протромбинског времена (*International Normalised Range – INR*) или концентрације протромбина, како би се избегло крвављење. Контрацептиви који се примењују орално (естрогени и прогестини) повећавају концентрацију кортикостероида у плазми. Антиретровирусни лек ритонавир повећава ниво дексаметазона у плазми, док дексаметазон смањује ниво индинавира и саквинавира у плазми. При истовременој примени кортикостероиди повећавају ренални клиренс салицилата, тако да обустава примене гликокортикоида може довести до интоксикације салицилатима услед њихове кумулације. Код болесника код којих се примењују нестероидни антиинфламатори примена кортикостероида може довести до тешких гастроинтестиналних улцерација. Болесници који истовремено узимају кортикостероиде и метотрексат имају повећан ризик од хематолошке токсичности. Антациди, посебно они који садрже магнезијум-трисиликат, могу да поремете ресорпцију оралних гликокортикоида, те стога интервал између узимања ових лекова треба да буде што већи.

ИМУНОСУПРЕСИВНИ ЛЕКОВИ

Значајно место у лечењу имунолошких болести имају имуносупресивни лекови, који се користе да пригуше и ослабе имунски одговор код аутоимунских болести и трансплантације органа. У свету се данас користе четири групе имуносупресивних лекова [20, 21]: а) гликокортикоиди, б) инхибитори калцинеуринина (циклоспорин, такролимус), в) антипролиферациони и антимераболитички лекови (сиролиму, азатиоприн, микофенолат мофетил, метотрексат, циклофосфамид), и г) моноклонска антитела – анти-*CD3* антитело (муромонаб-*CD3*), анти-*CD25* антитела (даклизумаб и базиликсимаб) и анти-*TNF- α* антитело (инфликсимаб).

Инхибитори калцинеуринина

Најефикаснији имуносупресиви за клиничку примену су циклоспорин и такролимус.

Циклоспорин

Циклоспорин је полипептид добијен из гљивица. Селективно и реверзибилно инхибише функцију *T* лимфоцита, смањује експресију многих лимфокина, укључујући *IL-2*, као и експресију антиапоптогичних протеина. У цитоплазми интерагује са циклофилином, а затим се овај комплекс везује за калцине-

урин (специфичан цитозолски протеин неопходан за активирање *T* лимфоцита), који инхибира способност *T* лимфоцита да одговоре на стимулацију *Ag*. Битна особина циклоспорина је да не делује депресивно на костну срж. Примењује се орално и интравенски. Увођењем циклоспорина као имunosупресива почиње модерна ера трансплантације органа (бубрега, јетре, срца и других). Циклоспорин смањује ризик и спречава одбацавање трансплантираног органа, а индикације су и реуматидни артритис, псориаза, Запаљењска обољења црева, ендогени увеитис, нефротски синдром. Примењује се обично у комбинацији са кортикостероидима и другим имunosупресивима. Дозирање се разликује од болесника до болесника, а зависи од индикације и постигнутог нивоа лека у крви. Циклоспорин је нефротоксичан, што је ограничавајући фактор, а главна нежељена дејства су ренална дисфункција, тремор, хирзутизам, хипертензија и хиперлипидемија.

Такролимус

Такролимус је макролидни антибиотик добијен из *Streptomyces tukubaensis*. Слично циклоспорину, и такролимус спречава активирање *T* ћелије инхибицијом калцинеурина, специфичног цитозолског протеина који је неопходан за активност калцинеурин-фосфатаза и активирање *T* лимфоцита. Такролимус се примењује *per os* и *i.v.*, индикације су превенција одбацавања трансплантираних солидних органа (срце, јетра, бубрези). Делује нефротоксично и неуротоксично (тремор, главобоља, поремећај моторике, хипертензија, хиперкалемија, хипергликемија), а реналну функцију треба редовно контролисати.

Антипролиферациони и антимаетаболички лекови

Сиролиму

Сиролиму је макроциклични лактон из гљивице *Streptomyces hygroscopicus*. Инхибира активирање и пролиферацију *T* лимфоцита, инхибира киназе (не делује на калцинеурин) које су неопходне за нормалан ћелијски циклус. Супримира *IL-2* и друге факторе раста *T* ћелија. Примењује се код превенције одбацавања транспланта и комбинује се с инхибиторима калцинеурина и гликокортикоидима. Сиролиму се може преписати болесницима с ризиком за примену инхибитора калцинеурина због њихове нефротоксичности. Нежељена дејства су дозно-зависно повећање холестерола и триглицерида, могу се јавити анемија, леукопенија и тромбоцитопенија.

Азатиоприн

Азатиоприн је антимаетаболит из групе аналога пурина, дериват је меркаптопурина, а у организму се метаболише у 6-меркаптопурин. Спречава пролиферацију ћелија и функцију лимфоцита. Азатиоприн је много снажнији имunosупресив од 6-меркаптопурина и зато се не користи као цитостатик,

већ као имunosупресив. Индикације су превенција одбацавања трансплантираних органа (бубрег) и лечење аутоимунских болести (реуматидни артритис, лупус, хронични активни хепатитис). Нежељена дејства су супресија костне сржи (леукопенија, тромбоцитопенија, анемија, повећана склоност ка инфекцијама), хепатотоксичност. Од цитотоксичних лекова као замена за имunosупресиве могу се примењивати метотрексат и циклофосфамид.

Микофенолати мофетил

Микофенолат мофетил је нов лек, естар микофенолине киселине. Ово је пролек који се брзо хидролизује у активни лек – микофенолинску киселину, која је селективни, некомпетитивни и реверзибилни инхибитор инозин-монофосфат-дехидрогеназе, ензима који је неопходан за синтезу гванинских нуклеотида. Пролиферација *T* и *B* ћелија је високо зависна од овог ензимског пута, тако да примена микофенолата селективно инхибира пролиферацију и функцију лимфоцита, укључујући формирање антитела, целуларну адхезију и миграцију. Примењује се орално и *i.v.* у профилакси одбацавања транспланта, комбинује се са гликокортикоидима и инхибиторима калцинеурина, али не с азатиоприном. Доза од 1 g се примењује два пута дневно (2 g дневно). Главна нежељена дејства су гастроинтестинална и хематолошка (леукопенија, дијареја, повраћање). Прелиминарне клиничке студије показују повољно дејство код тромбоцитопеније, а испитује се и код других индикација.

Антитела

Поликлонска и моноклонска антитела представљају најважнији напредак у имунофармакологији, користе се у превенцији одбацавања транспланта и код аутоимунских болести. Од поликлонских антитела најчешће се примењује антитимоцитни глобулин, а од моноклонских анти-*CD3*, анти-*CD25* и антитело против *TNF- α* .

Анти-*T* тимоцитни глобулин

Антитимоцитни глобулин је пречишћени гама глобулин из серума кунића имунизованих хуманим тимоцитима, а примењује се *i.v.* Садржи цитотоксична антитела која се везују за гликопротеине (*CD2*, *CD3*, *CD4*, *CD8* итд.) на површини *T* лимфоцита и блокирају њихову функцију. Користи се за индукцију имunosупресије и лечење акутног одбацавања пресађеног бубрега, и то у комбинацији са другим имunosупресивним лековима. Препоручена доза је 1,5 mg/kg дневно, током 7-14 дана. Главна нежељена дејства су грозница, хипотензија, серумска болест, леукопенија, тромбоцитопенија и гломерулонефритис.

Анти-*CD3* моноклонско анти-*T* тимо

Анти-*CD3* моноклонско антитело (муромонаб) је антитело за *CD3* антиген на површини хуманог *T*

лимфоцита. Везује се за *CD3* компоненту на рецепторском комплексу *T* ћелија, која је укључена у пренос сигнала активације и пролиферације *T* ћелија после специфичног препознавања антигена од стране *T* ћелијског рецептора. Примена овог антитела индукује брзу интернализацију рецептора *T* ћелија, што спречава препознавање антигена. Анти-*CD3* се користи за превенцију акутног одбацивања транспланта. Примењује се *i.v.*, а доза је 5 mg/kg дневно, током 10-14 дана. Главно нежељено дејство је „синдром ослобађања цитокина”, почиње 30-60 минута од почетка инфузије, а симптоми су грозница, главобоља, тремор, мучнина, повраћање, дијареја, болови у мишићима, док ређе настају кардиореспираторни поремећаји и компликације централног нервног система, укључујући асептични менингитис. Узрок је повећање цитокина у серуму, *IL-2* и *IL-6* и *TNF- α* . Превенира се применом кортикостероида пре инфузије.

Анти-*CD25* моноклонска антитела

Анти-*CD25* моноклонска антитела (далкизумаб и базиликсимаб) су усмерена против алфа субјединице рецептора за *IL-2*, која има висок афинитет везивања за *IL-2* на површини активаног лимфоцита, и блокирају активирање *T* ћелија изазвано *IL-2*. Примењују се код профилаксе акутног одбацивања транспланта код одраслих болесника као део комбиноване терапије (са гликокортикоидима, инхибиторима калцинеуринина, азатиоприном, микофенолатом). Код болесника са пресађеним бубрегом доза далкизумаба је 1 mg/kg i.v. сваких 14 дана пет пута (пет доза). Базиликсимаб се користи у дози од 20 mg , а примењују се само две дозе – прва два сата пре операције, друга после четири дана. Код примене ових антитела није запажен „синдром ослобађања цитокина”, али од нежељених дејстава могу се јавити анафилактичке реакције и опортунистичке инфекције.

Моноклонско антитело против *TNF- α*

Моноклонско антитело против *TNF- α* (инфликсимаб) се везује за *TNF- α* и спречава да се овај цитокин веже за своје рецепторе. Код болесника с реуматидним артритисом и Кроновом болешћу повећан је ниво *TNF- α* не само локално, већ и у системској циркулацији. Код реуматидног артритиса комбинација овог моноклонског антитела са метотрексатом даје боље резултате него само примена метотрексата. Код болесника са Кроновом болешћу који не реагују на друге имunosупресиве инфликсимаб даје добре резултате. Код мањег броја болесника један-два сата после примене инфликсимаба јављају се нежељене реакције, укључујући грозницу, утрикарију, хипотензију и диспнеју. Такође, могу се јавити тешке инфекције, обично горњег респираторног и уринског тракта, а ретко синдром сличан лупусу.

ЗАКЉУЧАК

Гликокортикоиди су драгоцен лекови, ефикасни, корисни, примењују се када се другим, безбеднијим

лековима не може постићи задовољавајући терапијски одговор. Њихова примена у лечењу треба да буде зналачка и промишљена, уз обавезну процену односа користи и могућег ризика. Код хроничне терапијске примене постоји висок ризик за настанак нежељених дејстава, које лекар треба да очекује, препозна и на њих адекватно реагује. Прекид примене лекова не сме бити нагли, већ постепен, са смањењем дозе у одређеним временским интервалима. Имуносупресивни лекови, од гликокортикоида до најновијих моноклонских и поликлонских антитела, користе се да пригуше и ослабе имунски одговор код аутоимунских болести и трансплантације органа. Корисни су, ефикасни, а њиховом комбинацијом постижу се задовољавајући терапијски ефекти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14(12):436-41.
2. Wilckens T. Glucocorticoids and immune function: physiological relevance and pathogenic potential of hormonal dysfunction. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16(6):193-7.
3. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10(9):359-68.
4. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21(1):55-89.
5. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79(1):1-71.
6. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2003. p.1649-77.
7. Miller JW. Glucocorticoids. In: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW, editors. *Malmon and Morrell's clinical pharmacology*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2001. p.582-94.
8. McEvoy GK, editor. Corticosteroids general statement. In: McEvoy GK, editor. *AHFS drug information*. Bethesda: Amer Soc Health-System Pharmacists; 2002. p.2908-27.
9. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995; 122(12):940-50.
10. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2):CD001533.
11. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354(9177):456-60.
12. Rampton DS. Management of Crohn's disease. *BMJ* 1999; 319(7223):1480-5.
13. El-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management. *Intern Med J* 2004; 34(8):482-91.
14. Bartalena L, Wiersinga WM, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: state of the art and perspectives. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(3):295-301.
15. Eastell R. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. UK Consensus Group Meeting on Osteoporosis. *J Intern Med* 1995; 237(5):439-47.
16. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf* 2000; 22(2):111-22.
17. Committee on safety of medicines/Medicines control agency. Withdrawal of systemic corticosteroids. *Current Problems* 1998; 24:5-7.

18. Mehta DK. Corticosteroids-interactions. In: Mehta DK, editor. British National Formulary 49. London: British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2005. <http://bnf.org/bnf/current/index.htm>.
19. Agnew R, Finch N, Healy L. Dexamethasone. In: Medicines compendium. The authoritative medicines information resource. Bectel: Datapharm Communications Ltd; 2003. p.558-60.
20. Krensky AM, Strom TB, Bluestone JA. Immunomodulators: immunosuppressive agents, tolerogens, and immunostimulants. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2003. p.1463-77.
21. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In: Pharmacology. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003. p.229-49.

THERAPEUTIC USE OF GLUCOCORTICOIDS AND IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS

Leposava GRBOVIĆ, Miroslav RADENKOVIĆ

Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

ABSTRACT

Pharmacotherapy of autoimmune thyroid disease (AITD) is complex. Apart from the replacement hormone therapy, anti-thyroid agents, beta adrenoceptor blockers and other drugs, in regard to the present symptoms, it also includes the administration of glucocorticoids and immunosuppressive agents. Physiological actions of glucocorticoids are significant in number, well known and described in details. The most prominent pharmacological properties of glucocorticoids, that are important for their clinical use, are antiinflammatory and immunosuppressive actions. In this article, the most notable clinical pharmacology aspects of glucocorticoids have been presented, including the basic principles of their therapeutic use, as well as the most important indications with the examples of dosing regimens (rheumatic disorders, renal diseases, allergic reactions, bronchial asthma, gastrointestinal inflammatory diseases, thrombocytopenia, organ transplantation, and Graves' ophthalmopathy). In addition, adverse and toxic effects of glucocorticoids as well as their interactions with other drugs have been described. Immunosuppressive agents have important role in treatment of immune disorders, including the reduction of immune response in autoimmune diseases and organ transplantation.

Apart from glucocorticoids, immunosuppressive agents consist of calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), antiproliferative and antimetabolic agents (sirolimus, azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate, cyclophosphamide), monoclonal antibodies: anti-CD3 antibody (muromonab-CD3), anti-CD25 antibody (daclizumab), anti-TNF-alpha antibody (infliximab). In this part, the most updated facts about mechanism of action, rational therapeutic use, as well as adverse and toxic effects of immunosuppressive agents have been reviewed.

Key words: glucocorticoids; immunosuppressives; pharmacotherapy

Leposava GRBOVIĆ
 Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i
 toksikologiju
 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
 Dr Subotića 1, 11000 Beograd
 Tel: 011 683 453
 Faks: 011 686 025
 E-mail: grbovicl@yahoo.com