



مروری بر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی

ترجمه: دکتر فرشاد روشن ضمیر، دکتر فریدون دریایی: دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

هم در مدت زمان کوتاه و هم در مدت زمان طولانی بهبود بخشیده است. بهبود تکنیک‌های جراحی، پیشرفت حفاظت و نگهداری ارگان پیوندی و درک ایمونوبیولوژی رد پیوند به‌صورت حاد، همه و همه بستر پیوند زدن را از یک مدل تجربی درمانی به روش درمانی استاندارد در بیمارانی که عمر ارگان‌هایی از آن‌ها مانند کلیه، کبد، قلب و ... به انتها رسیده است، بدل کرده‌اند (جدول ۱).

امروزه، به‌طور کلی ماندگاری پیوند و بیمار برای بیشتر ارگان‌های پیوند شده به ۸۵ درصد افزایش یافته است.

چندین مطالعه بالینی نشان داده‌اند که دفع حاد پیوند یک عامل خطرزا مهم در کوتاه شدن طول ماندگاری پیوند می‌باشد. هم عوامل ایمونولوژیک و هم غیرایمونولوژیک (سمیت دارویی، نگهداری عضو، مشکلات جراحی) ممکن است خطر از دست دادن پیوند را افزایش دهند.

اهداف بازآموزی

بعد از مطالعه این مقاله باید بتوانید:

- ۱- فواید و مزایای بالینی داروهای ایمونوساپرسیو را در مقابل رد پیوند شرح دهید.
- ۲- ایمنی، تحمل‌پذیری و آثار سودمند درمان با داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی را ارزیابی نمایید.
- ۳- شایع‌ترین عوارض جانبی این گروه از داروها را تعریف کنید.
- ۴- در مورد پایش غلظت درمانی (TDM) داروهای ایمونوساپرسیو بحث نمایید.
- ۵- عوارض و پیامدهای پیوند را توضیح دهید.

رد کردن حاد پیوند (ارگان پیوندی)، عفونت و سمیت دارویی، موانع اولیه در پایدار ماندن طولانی مدت عضو پیوندی می‌باشند. تولید عوامل سرکوب‌کننده ایمنی جدید و انتخابی، به‌طور مشخصی ماندگاری و پایا ماندن پیوند را



در انتخاب یک داروی سرکوبگر سیستم ایمنی برای پیوند اعضا، بیشترین توجه بر روی امکان بروز رد پیوند متمرکز شده است، سایر عوامل نظیر عوارض جانبی دارو، سمیت دارو، طرح مطالعه بالینی و قیمت این عوامل باید در یک پروتکل درمانی مورد توجه قرار گیرند. هدف از این مقاله به روز نمودن اطلاعات داروسازان در مورد داروهای قابل استفاده در پیوند اعضا و فراهم نمودن یک خط سیر مناسب برای راهنمایی و کمک به بیماران پیوند شده، در پروسه درمان می باشد.

سیکلوسپورین

فارماکولوژی سیکلوسپورین (Sandimmune, Neoral) در اواخر دهه هفتاد میلادی به کلینیک عرضه شد. این دارو ماندگاری کلیه پیوندی را هم در کوتاه مدت و هم در دراز مدت بهبود بخشیده است که این اثر دارو با تغییرات و نوساناتی در سایر ارگان های پیوندی دیده می شود. فعالیت سرکوبگری سیستم ایمنی دارو به علت مهار فعال سازی T-cell های وابسته به کلسیم می باشد.

سیکلوسپورین ابتدا به پروتئین سیکوفیلین

جدول ۱ - پیشرفت در عرضه عوامل شیمیایی سرکوب کننده سیستم ایمنی و روند پیشرفت در مورد پیوند اعضا

۱۹۰۰	کشف گروه های خونی ABO	۱۹۱۴	پرتودرمانی
۱۹۱۶	تشخیص زمینه ژنتیکی برای رد پیوند	۱۹۳۶	اولین پیوند کلیه
۱۹۴۴	تشخیص ایمونوبیولوژی رد حاد پیوند	۱۹۵۰	کشف HLA
۱۹۵۴	اولین پیوند کلیه دوقلوهای همسان	۱۹۵۵	استروئید
۱۹۵۹	استفاده از پرتوها برای درمان رد حاد پیوند	۱۹۶۲	آزاتیوپرین
۱۹۶۴	اولین پیوند کبد	۱۹۶۶	آنتی بادی های پلی کلونال
۱۹۶۷	اولین پیوند قلب	۱۹۷۰	سیکلو فسفامید
۱۹۷۵	کشف آنتی بادی های مونوکلونال	۱۹۷۸	سیکلوسپورین
۱۹۸۵	OKT-3	۱۹۹۵	مایکوفنولات
۱۹۹۵	میکروامولسیون سیکلوسپورین	۱۹۹۵	تاکرولیموس
۱۹۹۷	Daclizumab	۱۹۹۸	Basiliximab
۱۹۹۹	Thymoglobulin	۱۹۹۹	Sirolimus
۲۰۰۰	سیکلوسپورین ژنریک		

عوارض جانبی

درمان با سیکلوسپورین اغلب همراه با هیپرتانسیون و هیپرکالمی می باشد. سمیت کلیوی حاد و مزمن به عنوان یک عارضه جانبی مهم این دارو مورد توجه قرار دارد. سمیت حاد کلیوی دارو، وابسته به دوز و برگشت پذیر می باشد، در حالی که سمیت کلیوی مزمن حاصل از آن غیرقابل برگشت و غیروابسته به دوز است. زخم شدن صورت و ظاهر، هیرسو تیسم و هیپرپلازی لته عوارض جانبی مربوط به ظاهر و آراستگی شخص درمان شونده می باشند که می توانند در حین درمان بروز نمایند. سایر عوارض جانبی مرتبط با دارو شامل: تهوع، استفراغ، اسهال، سمیت کبدی، هیپراوریسمی، افزایش تری گلیسرید و کلسترول خون، ترمور، پارستزی (فلج)، صرع و افزایش خطر بروز عفونت و بدخیمی می باشند.

تنظیم و کنترل دوز دارو

دوز نگهدارنده (maintenance) سیکلوسپورین بسته به تعداد عوامل سرکوبگر سیستم ایمنی مصرف شده، 4mg/kg/day به بالا توصیه شده است. دامنه معمول دوز از 4mg/kg در روز تا 10mg/kg در روز متغیر می باشد. غلظت های خونی دارو بر روی یک پایه معمول تنظیم می شود. از آنجایی که ارتباط ضعیفی بین سطح خونی سیکلوسپورین و میزان اثربخشی یا سمیت کلیوی حاصل از آن برقرار می باشد، به هر حال استفاده از سطح خونی دارو بحث انگیز باقی می ماند. سیکلوسپورین از طریق سیستم

بباند می شود. پس از آن فعالیت آنزیم کلسی نورین وابسته به کلسیم و کالمودولین را مهار می کند. مهار کلسی نورین موجب نسخه برداری ژن لیمفوکین (Lymphokine)، به عبارت دیگر اینترلوکین II و اینترفرون γ (IFN - γ) می شود که این ها برای فعال سازی T-لنفوسیت ضروری می باشند.

یک فرمولاسیون جدید سیکلوسپورین به نام میکروامولسیون سیکلوسپورین (Neoral) در ۵ سال گذشته در دسترس قرار گرفته است. این فرمولاسیون به صورت محلول خوراکی و یا کپسول نرم ژلاتینی در دسترس می باشد. میکروامولسیون در مجرای گوارشی سریع تر پراکنده گشته و در نتیجه بهتر جذب می شود. مطالعات فارماکوکینتیک نشان داده اند که این فرمولاسیون جذب خوراکی بهتری نسبت به فرمولاسیون متداول قدیمی سیکلوسپورین به دست می دهد. در مطالعه مقایسه ای یک ساله، به صورت دوسوکور و تصادفی (Double blind) و راندوم) بین Neoral و Sandimmune در بیماران با کلیه پیوندی به این نتیجه رسیدند که Neoral دارویی سالم با قابلیت تحمل خوب می باشد.

مطالعه نشان داد در بیماران که میکروامولسیون را دریافت می دارند، خصوصیات بهتر فارماکوکینتیک و میزان بروز دفع پیوند مشابه با داروی قدیمی، ممکن است کنترل بالینی اثر سرکوبگر سیستم ایمنی سیکلوسپورین را تسهیل نماید.

آنزیمی سیتوکروم P-450 متابولیزه می‌شود و تداخلات دارویی مشخصی با این دارو در این زمینه امکان پذیر می‌باشد. برای بیمارانی که در جذب دارو مشکل دارند و همچنین برای به حداقل رساندن هزینه درمان، عواملی نظیر: دیلتایزم و کتوکونازول به پروتکل درمانی سیکلوسپورین اضافه شده‌اند تا سطح سیکلوسپورین و غلظت سرمی آن را افزایش دهند. به هر حال به علت رسیدن به سطوح خونی نامنظم و غیردقیق و امکان بروز سمیت دارویی، این روش در بیشتر بیماران توصیه نمی‌شود.

غلظت خونی سیکلوسپورین ممکن است همراه با مصرف آب گریپ فروت افزایش یابد.

تاکرولیموس

فارماکولوژی: تاکرولیموس (prograf) در سال ۱۹۸۴ کشف شد و اولین گزارش مربوط به فعالیت سرکوبگری سیستم ایمنی حاصل از آن در اواخر دهه هشتاد میلادی ارائه گردید. تاکرولیموس یک ماکرولاکتام آب گریز (هیدروفوب) می‌باشد که از نظر ساختمانی هیچ ارتباطی با پلی پپتید حلقوی سیکلوسپورین ندارد. علی‌رغم شکل ساختمانی مختلف سیکلوسپورین و تاکرولیموس مکانیسم اثر مشابه‌ای دارند. پروتئین‌های همکار با تاکرولیموس، نظیر آنچه برای سیکلوسپورین دیده شده است (سیکلو‌فیلین‌ها)، FK-binding proteins FKBP-12) می‌باشند. کمپلکس تاکرولیموس - FKBP، به کلسی نورین

وابسته به کلسیم باند می‌شود که در نتیجه این اتصال مهار نسخه برداری سیتوکین‌ها 3, 2-IL, 4, 5, γ -IFN, α -TNF, GM-CSF) و در نهایت مهار فعال سازی لنفوسیت‌های T اتفاق می‌افتد. تاکرولیموس ۱۰۰ بار قوی‌تر از سیکلوسپورین مهار تکثیر لنفوسیت‌های T به صورت in vitro را موجب می‌شود. چندین مطالعه راندوم برای مقایسه اثربخشی سیکلوسپورین در مقابل تاکرولیموس در دریافت کنندگان پیوند کبد، کلیه و قلب انجام شده است. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که در مقایسه با سیکلوسپورین، پروتکل سرکوبگری سیستم ایمنی با تاکرولیموس با حدوث دفع پیوند کمتری همراه می‌باشد.

رخداد‌های دفع که با تاکرولیموس اتفاق می‌افتند خفیف‌تر می‌باشند و به درمان با کورتیکواستروئیدها بهتر پاسخ می‌دهند. بر خلاف سیکلوسپورین، تاکرولیموس می‌تواند یک عامل مناسب در معکوس کردن روند شدید و سرسختانه پیوند باشد. (شکست درمان با استروئیدها یا آنتی لنفوسیت‌تراپی)

عوارض جانبی

سمیت کلیوی، سمیت عصبی و هیپرگلاسمی عوارض جانبی مشخص و بارز مرتبط با درمان توسط تاکرولیموس می‌باشند. تهوع، استفراغ و اسهال عوارض جانبی عمومی می‌باشند که می‌توانند با تاکرولیموس بروز نمایند. مطالعات بالینی اخیر افزایش ۴۰-۱۵ درصدی میزان بروز موارد جدید دیابت شیرین در بیمارانی که تاکرولیموس مصرف می‌نمایند، نسبت به آن‌هایی



محدوده $0/15 \text{ mg/kg}$ تا $0/2 \text{ mg/kg}$ در روز می باشد. در مطالعات بالینی سطوح خونی بین 5 ng/ml و 20 ng/ml با نتایج بهتری همراه بوده اند. نظیر سیکلوسپورین، تاکرولیموس قابلیت تغییر فارماکوکینتیکی مشخصی دارد و به طور بالقوه در سطح آنزیم سیتوکروم P-450 می تواند با سایر داروها تداخل ایجاد نماید.

سیروولیموس

فارماکولوژی: سیروولیموس (Rapamune) در ابتدا به عنوان یک عامل ضد میکروبی در سال ۱۹۶۴ به وسیله گروهی از دانشمندان کانادایی کشف شد. سه دهه بعد، سیروولیموس به عنوان یک عامل سرکوبگر سیستم ایمنی برای ممانعت از رد حاد پیوند کلیه به بازار دارویی آمریکا وارد شد. مشابه تاکرولیموس، سیروولیموس به ایمونوفیلین خاصی از FKBP متصل می شود. برخلاف کمپلکس تاکرولیموس - FKBP، سیروولیموس اثری بر روی فعالیت کلسی نورین ندارد. کمپلکس سیروولیموس و FKBP به آنزیم هدف متصل می شود و بدین طریق ترجمه چندین سیتوکین مهم که در تنظیم و تکثیر T-لنفوسیت دخالت دارند را مهار می کند.

سلامت و اثردهی سیروولیموس در چندین بررسی بالینی چند مرکزی (multi centered) مطالعه شده است. محققین کانادایی یک کاهش مشخص و قابل ملاحظه در میزان رد پیوند در مقایسه با پلاسبو در ۵۷۶ فرد دریافت کننده پیوند کلیه را گزارش داده اند. در این مطالعه به

که از سیکلوسپورین استفاده می کنند را نشان داده است. به هر حال بر اساس این مطالعات نتیجه گرفته شد، که ممکن است به علت غلظت های خونی بالاتر تاکرولیموس میزان حدوث و بروز بالاتر این عارضه مشاهده شود. یک مطالعه جدیدتر، منتشر شده در سال ۲۰۰۰، نشان می دهد بیمارانی که تاکرولیموس، مایکوفنولات و کورتیکواستروئیدها را مصرف می کنند. نسبت به بیمارانی که سیکلوسپورین، مایکوفنولات و کورتیکواستروئیدها را دریافت می دارند به میزان مشابه ای بروز دیابت شیرین را داشته اند. عوارض جانبی رایج مربوط به سیستم عصبی همراه با مصرف تاکرولیموس شامل: ترمور، پارستزی، فراموشی، سردرد و ترس از نور می باشند. سمیت عصبی به صورت شروع صرع، سایکوز، انسفالوپاتی و کُما ممکن است تظاهر نماید. در میان کسانی که تحت عمل پیوند کبد قرار گرفته اند خطر بروز سمیت بیشتر می باشد. در میان بیماران بزرگسال، خطر بروز عفونت و اختلالات تکثیر و گسترش لنفوسیت ها مانند آنچه در درمان با سیکلوسپورین دیده می شود، تظاهر می نماید. در مقایسه با سیکلوسپورین، میزان حدوث هیپرتانسیون و هیپرلیپیدمی با تاکرولیموس کمتر می باشد (جدول ۲). علاوه بر آن، مصرف تاکرولیموس با عوارض جانبی مربوط به ظاهر و زیبایی بیمار مانند آنچه با سیکلوسپورین دیده می شود، همراه نمی باشد.

دوز دارو و تنظیم آن

دوز مصرفی تاکرولیموس به طور عمد در



بیماران به صورت راندوم و اتفاقی سیرولیموس ۲mg، ۵mg یا پلاسبو به همراه میکروامولسیون سیکلوسپورین و کورتیکواستروئیدها داده شد. میزان نهایی رد پیوند در گروه ۲mg از دارو ۲۴/۶ درصد، در گروه ۵mg از دارو ۱۹/۲ درصد و در گروه پلاسبو ۴۱/۵ درصد بود. اختلاف معنی داری بین دوزهای مختلف دارو در مورد بقاء بیمار و عضو پیوندی وجود ندارد، علاوه بر

این یک کاهش معنی دار در لزوم استفاده از آنتی لنفوسیت تراپی برای کنترل رد پیوند، در گروه مصرف کننده ۵mg از سیرولیموس در مقایسه با پلاسبو گزارش شده است. (۳/۴ درصد در مقایسه با ۸/۵ درصد $P < 0/05$). در یک مطالعه تصادفی چند مرکزی مشابه، اثردهی و سلامت مصرف ۲mg در روز و ۵mg در روز از سیرولیموس در مقایسه با آزاتیوپرین

جدول ۲ - مقایسه داروهای مهارکننده کلسی نورین (از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی)

نام دارو	سیکلوسپورین (CSA)	تاکرولیموس (FK-506)	توضیح ضروری
نام تجاری دارو	Neoral/ Sandimmune	Prograf	
سال عرضه	۱۹۷۰	۱۹۹۵	
کارایی (Efficacy)	+++	++++	
عوارض جانبی			
افزایش فشار خون	+++	+++	
سمیت کلیوی	++	++	
سمیت عصبی	++	+++	
هیپرکلیسمی	+	++	بیمارانی که غلظت خونی بالاتری از تاکرولیموس دارند بیشتر در معرض خطر هیپرکلیسمی قرار دارند.
هیپرکلسترولمی	+++	+	
هیپرسوتیسم و ژنژیویت	++	۰	به دلیل نداشتن این عوارض، تاکرولیموس برای خانم‌های جوان ترجیح داده می‌شود.
دوز مصرفی (PO) روزانه	۷-۱۰ mg/kg	۰/۱-۰/۱۵ mg/kg	



استفاده از سیرولیموس ممکن است کاهش زود هنگام در مصرف استروئید و سیکلوسپورین را به دنبال پیوند عضو اجازه دهد. در نتیجه، استفاده از سیرولیموس در پیوند کلیه ممکن است عملکرد کلیوی را بدون افزایش خطر رد پیوند بهبود بخشد. این پروتکل‌های سرکوبگرانه سیستم ایمنی می‌توانند به‌طور بالقوه پروتکل‌های عاری از سیکلوسپورین و یا استروئید را به یک گزینه عملی بدل سازند.

عوارض جانبی

لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و هیپرلیپیدمی شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده همراه با مصرف سیرولیموس می‌باشند. غلظت پلاسمایی بزرگ‌تر از 20 mg/dl همراه با افزایش خطر بروز هیپرلیپیدمی می‌باشد. کلسترول تام، LDL و HDL باید در حین درمان سیرولیموس کنترل شوند. هیپرلیپیدمی ایجاد شده همچنین با مصرف مهارکننده‌های HMG-reductase یا استاتین‌ها کنترل می‌شود. استراتژی‌های موثر برای درمان سرکوب میلوبلاست شامل کاهش دوز و استفاده کوتاه مدت از G-CSF می‌باشد.

مقدار دارو و تنظیم دوز آن

سیرولیموس به‌طور عمده با دوز 2 mg تا 10 mg در روز استفاده می‌شود. یک دوز بارگیری 6 mg تا 15 mg معمولاً در ۲۴ ساعت اول پس از پیوند داده می‌شود. سطح خونی پلاسمایی دارو، در فواصل هر هفته در ماه اول باید کنترل شود. علاوه بر این در موارد بروز رد حاد پیوند یا سمیت، کنترل و تنظیم دوز باید

$1-2 \text{ mg/kg}$ در روز در 719 بیمار بررسی شد. یافته‌های اولیه این مطالعه مبتنی بر شکست درمان و حدوث رد پیوند اثبات شده توسط بیوپسی (biopsy-proven rejection) بودند. در مجموع اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها در مورد بقاء بیمار و عضو پیوندی وجود ندارد، البته میزان حدوث و بروز رد حاد پیوند به‌طور معنی‌داری در هر دو گروه دریافت‌کننده سیرولیموس پایین‌تر بود. تنها $16/6$ درصد از بیماران در گروه 2 mg در روز و $11/3$ درصد در گروه 5 mg در روز، در مقایسه با $29/2$ درصد در گروه آنتی‌پیرین رد شدن حاد پیوند را تجربه کردند.

استفاده از سیرولیموس به همراه تاکرولیموس و پردنیزون نیز بررسی شده است. در یک مطالعه کنترل شده، دریافت‌کنندگان پیوند ($n=32$) یک دوز ترکیبی کوچکی از سیرولیموس و تاکرولیموس به دنبال پیوند کبد، کبد / کلیه و کلیه / پانکراس دریافت کردند. تنها یک بیمار رد حاد پیوند را تجربه کرد که آن هم به‌علت عدم پذیرش دارو درمانی توسط بیمار توجیه گردید. عملکرد کلیوی عالی بود (با میانگین کراتینین سرمی $1/1 \text{ mg/dl}$). برخلاف مهارکنندگان کلسی‌نورین نظیر تاکرولیموس و سیکلوسپورین، سیرولیموس با سمیت کلیوی اولیه همراه نمی‌باشد که این مسئله خود ممکن است در بیماران با سابقه عملکرد کلیوی مرزی (در مرز سلامت و بیماری) یک امتیاز بالینی مشخصی نسبت به سایر عوامل درمانی باشد.



انجام گردد. سطح خونی بین 10 ng/dl و 20 ng/dl با نتیجه بهتری در کنترل و بررسی بالینی همراه بوده است. مشابه سیکلوسپورین و تاکرولیموس، سیرولیموس با خصوصیات فارماکوکینتیکی قابل تغییر و امکان بروز تداخل دارویی در سطح آنزیم سیتوکروم P-450 همراه می باشد.

Mycophenolate mofetil

MMF-(Cellcept) Mycophenolate mofetil
فارماکولوژی: در می ۱۹۹۵ در ایالت متحده و سپس در سال ۱۹۹۶ در اروپا پذیرفته شد. این دارو به عنوان پیشگیری کننده رد ارگان پیوندی در افراد دریافت کننده پیوند قلب و کلیه مورد استفاده قرار می گیرد و در مورد جلوگیری و درمان رد پیوند برای سایر ارگان های پیوندی تحت مطالعه می باشد. MMF یک پرودراگ می باشد که به طور برگشت پذیر به آنزیم اینوزین مونوفسفات - دهیدروژناز (IMPD) متصل می شود و آن را مهار می نماید. IMPD یک آنزیم اساسی و مهم برای تبدیل اینوزین مونوفسفات به گزانتین مونوفسفات می باشد که آن هم به نوبه خود پیش ساز نوکلئوتیدهای گوانینی است. در نتیجه این دارو ممانعت و مهار تولید پیش ساز نوکلئوتید پورینی را موجب گشته، مهار سنتز DNA و RNA و در نهایت سنتز سلول های B و T را سبب می گردد. MMF بر روی هدف ایزوفرم نوع II - که خود در ارتباط با لنفوسیت تحریک شده (در مقابل لنفوسیت های در حال استراحت)

می باشد - نسبت به داروی آنتی متابولیت یعنی آزاتیوپرین ۵ بار قوی تر اثر مهاری خود را اعمال می نماید. به علاوه، این دارو بر روی نوع خاصی از سلول عمل می کند (cell-type Specific). در رابطه با استفاده پیش گیری کننده از MMF در افراد دریافت کنند کلیه پیوندی، ۳ تحقیق و بررسی چند مرکزی تصادفی وجود دارند. در اروپا مقادیر ۲ گرم و ۳ گرم در روز از MMF را در مقایسه با پلاسمو در ۴۹۱ فرد دریافت کننده پیوند کلیه که از قبل داروهای سیکلوسپورین و کورتیکواستروئید را نیز دریافت می کردند، امتحان نمودند. آن ها در شش ماه اول درمان کاهش در موارد بروز رد پیوند، از دست دادن پیوند، مرگ یا سایر موارد شکست درمان از ۵۶ درصد در گروه پلاسمو در مقابل ۳۰ درصد در گروه ۲g در روز MMF را مشاهده نمودند. پایین تر بودن میزان کراتینین سرم نیز در گروه MMF، در شش ماه اول درمان مورد توجه قرار گرفت. در آمریکا مصرف همان مقادیر از MMF با مصرف مقادیر 2 mg/kg - 1 mg/kg در روز از آزاتیوپرین (جدول ۳) در ۴۹۹ نفر از دریافت کنندگان پیوند کلیه که در حال دریافت سیکلوسپورین و استروئیدها بودند، مقایسه گردید. آن ها هم کاهش در بروز رد پیوند یا شکست درمان از ۴۸ درصد در گروه آزاتیوپرین به ۳۱ درصد در هر دو گروه MMF در شش ماه اول درمان را گزارش کردند. سومین مطالعه مربوط به مطالعه ای هم زمان در مراکز تحقیقاتی کانادا، اروپا و استرالیا بود که دوباره مصرف و



درمان بازی کند و ممکن است قویاً نیاز به antilymphocyte therapy را کاهش دهد. به هر حال استفاده از یک دارو به عنوان درمان نجات دهنده (Rescue therapy) برای رد حاد پیوند نیاز به مطالعه و ارزیابی بیشتری دارد.

سودمندی بالقوه دیگر MMF که احتیاج به تحقیق و مطالعه بیشتری دارد، استفاده از آن به عنوان عامل درمانی دراز مدت و کاهش بالقوه اثرات سمی نظیر سمیت کلیوی سایر عوامل درمانی می باشد.

عوارض جانبی

عوارض گوارشی (اسهال و استفراغ)، عوارض جانبی خونی (لکوپنی و نوتروپنی) و عفونت‌ها شایع‌ترین عوارض جانبی مرتبط با مصرف این دارو می باشند. دوز بالاتر از ۲ گرم در روز با عوارض جانبی بیشتری نسبت به دوز ۲ گرم در روز همراه می باشد. در مقایسه با آزاتیوپرین این دارو ممکن است بروز عوارض جانبی گوارشی، لنفوما و بیماری گسترش و

دوز ذکر شده از MMF با مصرف ۱۵۰-۱۰۰ mg در روز آزاتیوپرین در ۵۰۳ بیمار پیوند کلیوی که در حال دریافت سیکلوسپورین و کورتیکواستروئیدها بودند، مقایسه شد. در طول شش ماه اول، بروز رد پیوند یا شکست درمان از ۵۰ درصد در گروه آزاتیوپرین به ۲۸ درصد در گروه ۲gm در روز و ۳۵ درصد در گروه ۳gm در روز از MMF کاهش یافت. ارزیابی بیشتر در طول ۱۲ ماه یک اختلاف معنی دار ادامه داری را بین گروه‌های MMF و آزاتیوپرین آشکار ساخت. نظیر مطالعه اروپایی، این مطالعه نیز سطح کراتینی نین سرمی پایین‌تری را در گروه‌های MMF نشان داد. هر ۳ مطالعه به خوبی کاهش محسوسی را در نیاز به antilymphocyte therapy نشان دادند. اطلاعات حاصل از ۲ مطالعه دنباله دار بر روی گروه‌های MMF یک کاهش تدریجی در از دست دادن پیوند حاصل از همه عوامل از جمله عامل رد حاد پیوند را نشان می دهد. MMF ممکن است نقش یک ناجی را در

جدول ۳ - مقایسه آنتاگونیست‌های پورین

نام دارو	مایکوفنولات (MMF)	آزاتیوپرین (AZA)
نام تجاری دارو	Cellcept	Imuran
سال عرضه	۱۹۹۵	۱۹۶۲
کارایی	++++	++
عوارض جانبی	عوارض گوارشی / تضعیف مغز استخوان	تضعیف مغز استخوان
دوز مصرفی (روزانه) (PO)	۱-۱/۵ gm/twice	۱-۲ mg/kg



۲- به سطح بالایی افزایش می‌دهد. از این واحد به‌عنوان گیرنده (T-cell activation antigen) TAC نیز نامبرده می‌شود. Daclizumab یک فرم تغییر شکل یافته آنتی‌بادی مونوکلونال IgG1 می‌باشد که شامل ۹۰ درصد ردیف توالی انسانی و ۱۰ درصد ترتیب اسید آمینه موریینی است.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موریینی در سطح کلینیک در دو دهه گذشته مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به هر حال، تولید آنتی‌بادی‌های ضد موریینی انسانی توسط میزبان ممکن است آنتی‌بادی‌های مونوکلونال داده شده را خنثی نماید و اثر سرکوبی سیستم ایمنی به‌طور کامل یا موثر حاصل نگردد.

Daclizumab اولین آنتاگونیست IL-2R α بود که توسط FDA پذیرفته شد. Daclizumab در تست فاز III کلینیکی ۲ بار مورد مطالعه قرار گرفت. در یک مطالعه تصادفی، double blind و مقایسه‌ای با پلاسبو ۲۶۰ بیمار پیوند کلیوی در ایالات متحده، کانادا و سوئد daclizumab یا پلاسبو به همراه سیکلوسپورین، آزاتیوپرین و

تکثیر لنفوسیت‌ها (lymphoproliferative disease) را بیشتر نشان دهد. به هر حال، میزان بروز عفونت‌های فرصت طلب در آزاتیوپرین و MMF مشابه می‌باشند.

دوز مصرفی و تنظیم آن

دوز توصیه شده MMF، ۱gm، ۲ بار در روز همراه با سیکلوسپورین یا تاکرولیموس و پردنیزون برای درمان طولانی مدت می‌باشد. تعداد گلبول‌های سفید، پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز باید دقیقاً کنترل شوند.

Daclizumab and Basiliximab

فارماکولوژی

Basiliximab (Simulect) & Daclizumab (Zenapax) آنتاگونیست‌های گیرنده اینترلوکین - ۲ (جدول ۴) می‌باشند. گیرنده IL-2 شامل ۳ واحد (زیر مجموعه) می‌باشد: آلفا، بتا و گاما. در لنفوسیت‌های T فعال شده، واحد آلفا به سطح حساسیت بالایی می‌رسد (Up-regulated) و تمایل گیرنده IL-2 (CD25) را نسبت به اینترلوکین

جدول ۴ - مقایسه آنتاگونیست‌های گیرنده اینترلوکین - ۲ (IL-2)

نام دارو	Daclizumab	Basiliximab
نام تجاری دارو	Zenapax	Simulect
کارایی	+++	++
عوارض جانبی	در حد دارونما	در حد دارونما
میزان مصرف (وریدی)	هر دو هفته ۱mg/kg دو تا پنج دوز	روز پیوند و روز چهارم چهارم ۲۰mg دو دوز



مطالعات چند مرکزی double blind و مقایسه‌ای با پلاسبو در اروپا و کانادا و همچنین توسط مطالعه چند مرکزی در ایالات متحده دیده شدند. بیماران دریافت کننده Basiliximab به همراه Neoral و استروئیدها به‌طور معنی‌داری رد پیوند را کمتر و شدت کمتری نسبت به گروه کنترل داشتند. در طول ۱۲ ماه اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در مورد ماندگاری بیمار یا ماندگاری پیوند یافت نشد. هر دو عامل تعداد بروز رد حاد پیوند کلیه را در حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد در طول شش ماه، بدون افزایش واضحی در سمیت‌های کوتاه مدت کاهش می‌دهند. به هر حال، قیمت بالا همراه با فقدان اطلاعات مصرف طولانی مدت در رابطه با رد مزمن پیوند، بدخیمی و عفونت‌های فرصت طلب، ممکن است مصرف این عوامل را به بیماران با آستانه خطر بالا که مصرف سایر داروهای ایمنوساپرسیو بلافاصله بعد از پیوند قابل تحمل نیست، محدود کند.

عوارض جانبی

در مطالعات بالینی نه Basiliximab نه Daclizumab سندرم آزادسازی سیتوکین که در درمان با OKT3 دیده می‌شود ایجاد نمی‌کنند، هر دو خوب تحمل می‌شوند و مصرف آن‌ها با هیچ عارضه جانبی قابل ملاحظه‌ای همراه نبوده است. تعدادی از بیماران، آنتی‌بادی‌های antiidiotypic در برابر این عوامل ایجاد کرده‌اند که میزان بروز آن ۱/۴ درصد برای Basiliximab و ۰/۸ درصد برای Daclizumab گزارش می‌شود.

پردنیزون دریافت کردند. مطالعه یک کاهش معنی‌دار در سرعت رد پیوند، مراحل رد پیوند برای هر بیمار و رد پیوند مقاوم به استروئید برای گروه دریافت کننده daclizumab نشان داد. در مطالعه دیگر فاز III که به صورت راندوم، double blind و مقایسه‌ای با پلاسبو انجام شد ۲۷۵ بیمار دریافت کننده پیوند کلیه در اروپا، کانادا و استرالیا پلاسبو یا daclizumab همراه با سیکلوسپورین و کورتیکواستروئیدها دریافت کردند. در این مطالعه، بروز رد پیوند اثبات شده توسط بیوپسی (biopsy-proven rejection) در طول شش ماه با مصرف Daclizumab ۴۰ درصد کاهش یافت. ابقاء و زنده ماندن مریض در طول یک سال به‌طور آماری در گروه daclizumab نسبت به گروه پلاسبو بیشتر بود. بیماران درمان شده با Daclizumab به‌طور معنی‌داری مراحل حاد رد پیوند و مراحل بعدی رد پیوند را کمی کمتر داشتند. Daclizumab همچنین در افراد دریافت کننده پیوند قلب و کبد استفاده شده است. مطالعات آینده‌نگر بیشتر و مطالعات راندوم بیشتری برای شفاف ساختن نقش این دارو در بیماران پیوند کلیوی High risk (با خطر بالای رد پیوند) مورد نیاز است.

Basiliximab توسط FDA برای ممانعت از رد پیوند کلیه در بیماران دریافت کننده سیکلوسپورین و استروئیدها بعد از Daclizumab پذیرفته شد. آن یک آنتی‌بادی مونوکلونال chimeric می‌باشد که از myeloma cell line موش به‌دست می‌آید. نتایج مشابهی در

دوز و تنظیم آن

Daclizumab به صورت انفوزیون وریدی کمتر از ۲۴ ساعت قبل از پیوند داده می شود که درمان با یک دوز ۱ mg/kg (حداکثر ۱۰۰ mg) هر هفته تا رسیدن به ۵ دوز از درمان (برای ۵ هفته) ادامه می یابد. دارو هر ۱۴ روز بسته به نیمه عمر طولانی ۲۰-۱۱ روزه آن می تواند تجویز گردد. کاهش دوز در گروه های مختلف سنی، نژادی، جنسی یا درجاتی از بروز پروتئینوری توصیه نمی شود در عین این که مطالعه بر روی این موارد کامل نشده است. دوز اولیه ۲۰ mg به صورت وریدی در طول ۳۰-۲۰ دقیقه، دو ساعت قبل از پیوند عضو داده می شود. دوز دوم ۲۰ mg به صورت وریدی در روز چهارم پس از پیوند داده می شود.

آنتی بادی های مونوکلونال و پلی کلونال

بیشتر دریافت کنندگان پیوند در معرض خطر بروز رد حاد پیوند در طول شش ماه اول بعد از پیوند می باشند. یک تعداد از آنتی بادی های پلی کلونال و مونوکلونال برای معکوس کردن روند رد حاد پیوند در بیماران با رد پیوند مقاوم به استروئید استفاده می شوند.

فاکتورهای خطر ایمونولوژیک برای رد حاد پیوند شامل دو بار پیوند شدن، عدم سازگاری آنتی ژن - ۶ (Six-Antigen mismatch) بیماران نوزاد، بیماران آفریقایی و امریکایی و بیماران با قبول پیوند تاخیری می باشند این بیماران باید خیلی دقیق و از نزدیک برای بروز رد پیوند تحت نظر قرار گیرند.

معمول ترین عواملی که در درمان رد حاد پیوند استفاده می شوند، شامل: Muromonab (OKT-3)، Equine (ATG, Anti thymocyte globulin rabbit و Atgam) و antithymocyte rabbit یا Thymoglobulin می باشند. OKT-3 اولین آنتی بادی مونوکلونال پذیرفته شده برای درمان رد حاد پیوند در ایالات متحده بود. OKT-3 هم به طور مستقیم و هم به طور غیرمستقیم رسپتور CD3 را در T - لنفوسیت انسانی تحریک می کند. OKT-3 به طور مستقیم به واحد اپسیلون (۴) از رسپتور CD3 باند می شود و فعال سازی لنفوسیت T و apoptosis را موجب می گردد. فعال سازی لنفوسیتها T ممکن است موجب آزادسازی (Tissue Necrosis Factors) (TNF)، هیستامین و سایر پپتیدهای پیش التهابی شود، تجویز OKT-3 با آزادسازی قابل ملاحظه سیتوکین ها و سندرم ریلیز - سیتوکین همراه شده است. سندرم آزادسازی سیتوکین همراه با ادم ریوی یک سندرم نشت مویرگی (Capillary-leak) می باشد که احتیاج به امداد رسانی سریع دارد. دریافت کنندگان پیوند باید دقیقاً از نظر بروز علائم و نشانه های افزایش بیش از حد مایعات بدن مورد بررسی قرار گیرند. به علاوه، تب بدخیم، تاکی کاردی، لرز و به هم خوردن تعادل همودینامیکی عوارض و دشواری های متعاقب تجویز OKT-3 می باشند. Atgam یک فرآورده ضدلنفوسیت می باشد که از ایمونیزه شدن اسب ها با تیموسیت های انسانی به دست می آید، در حالی که Thymoglobulin از خرگوش ها به دست می آید.



طول ۴ تا ۶ ساعت از میان یک فیلتر $0.22\mu m$ از طریق یک ورید بزرگ انفوزیون شود.

نتیجه

استفاده از پروتوکل‌های ترکیبی عوامل سرکوبگر سیستم ایمنی از رد حاد پیوند جلوگیری نموده و در رسیدن به حداکثر اثر سرکوبگری سیستم ایمنی موثر می‌باشد. یک پیشرفت قابل ملاحظه در ابقاء عضو پیوندی در طول دهه گذشته مشاهده شده است. به هر حال، این پیشرفت به قیمت افزایش سمیت دارویی به دست آمده است. عوامل جدیدتر سرکوبگر سیستم ایمنی بالاخص تاکرولیموس، مایکوفنولات و سیرولیموس ابقاء و ماندگاری عضو پیوندی را همراه با کاهش عوارض جانبی دارو بهبود بخشیده‌اند. دانشمندان معتقدند که پروتوکل‌های شامل این عوامل با بیشترین احتمال زیربنای درمان سرکوب سیستم ایمنی خواهند شد.

منبع

Randhava M & Olyaei A.J Update on immunosuppressive drugs. Drug Topics oct 15; 2001: 36-42.



گلوبولین‌های ضد تیموسیت سرکوبگرهای قوی سیستم ایمنی می‌باشند و به طور گسترده‌ای به عنوان درمان القایی برای ممانعت از رد پیوند و درمان رد پیوند مقاوم به استروئید استفاده شده‌اند. Thymoglobulin برای لنفوسیت T انسانی در مقایسه با Atgam قوی‌تر و انتخابی‌تر عمل می‌کند. چندین مطالعه و تحقیق کاهش معنی‌داری در بروز از دست دادن پیوند و رد ثانویه پیوند و بهبود عملکرد کلیوی در بیمارانی که Thymoglobulin را مصرف می‌کنند در مقایسه با Atgam نشان داده‌اند. سلامت اثر تاثیرگذاری Thymoglobulin و Atgam برای درمان رد حاد پیوند ارزیابی شده است. بیماران به صورت راندوم تحت درمان با 15 Atgam mg/kg در روز و یا $1/5 \text{ Thymoglobulin mg/kg}$ در روز برای ۷ تا ۱۴ روز قرار گرفتند. میزان برگشت رد حاد پیوند برای بیماران درمان شده با Thymoglobulin، ۷۸ درصد و برای گروه درمان شده با Atgam، ۶۷/۵ درصد بود. ($P < 0/05$)

در مطالعه دیگر، ۷۲ بیمار به صورت راندوم به دو گروه دریافت کننده Thymoglobulin یا Atgam متعاقب پیوند کلیه تقسیم شدند. درمان با سیکلوسپورین در روز دوم پس از پیوند شروع شد. بروز رد حاد پیوند به طور قابل ملاحظه‌ای در بیماران درمان شده با Thymoglobulin در مقایسه با بیماران دریافت کننده Atgam کمتر بود. ($P < 0/05$) نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی در هر دو گروه دریافت کننده Thymoglobulin و Atgam افزایش یافت. گلوبولین ضد تیموسیت باید در