proLékaře.cz | 14.11.2026

Kombinační imunosupresivní léčba

L. Špinarová, J. Vítovec

I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Srdeční transplantace je v posledních letech metodou volby léčby pacientů s těžkým srdečním selháním. Tato léčba v sobě zahrnuje doživotní imunosupresivní terapii, která je kombinační. Klasickou imunosupresi tvoří cyklosporin nebo tacrolimus, mykofenolát mofetil a kortikoidy. V posledních letech se u pacientů po ortotopické transplantaci srdce nejčastěji s poruchou renálních funkcí nebo vaskulopatií uplatňuje kombinace nízkých dávek kalcineurinových inhibitorů s nízkými dávkami mTOR inhibitorů nebo režimy bez kalcineurinových inhibitorů (cyklosporinu či tacrolimu), které jsou nefrotoxické. Po prvním roce se snažíme ve všech režimech vysadit kortikoidy a výslednou doživotní léčbou je dvojkombinace. Kombinační léčbu více řídíme podle komorbidit pacienta a můžeme ji lépe pacientům šít na míru.

Klíčová slova

imunosuprese – transplantace srdce – kombinační léčba

Combination immunosuppressant therapy

Abstract

In recent years heart transplantation has become an established treatment method for patients with severe heart failure. This treatment involves life-long immunosuppressant therapy with a combination of drugs. Classical immunosuppression is achieved with cyclosporine or tacrolimus, mycophenolate mofetil and corticosteroids. In the last few years, new regimes of immunosuppressive drugs have been used in post-heart transplant patients suffering from renal dysfunction or allograft vasculopathy: a combination of low doses of calcineurin inhibitors with low doses of mTOR inhibitors or calcineurin-free regimes, which are not so nephrotoxic. There has been an effort to withdraw corticosteroids from all regimes after the first year and to have life-long therapy based on a combination of two drugs. Combination therapy is tailored according to the patient's comorbidities.

Keywords

immunosuppression – heart transplantation – combination therapy

Transplantace srdce patří již několik desetiletí k zavedeným metodám léčby těžkého srdečního selhání. Jedním z problémů této léčby je doživotní imunosupresivní léčba, která na jedné straně zabraňuje odhojení štěpu, na druhé straně s sebou přináší četná rizika a úskalí. Obecnými problémy jsou infekce, metabolické poruchy (diabetes mellitus, hyperlipidemie), poruchy krvetvorby, zažívací potíže, hepatopatie, renální insuficience či malignity. Snahou je proto hledat taková imunosupresiva, která by byla účinná, ale měla co nejméně nežádoucích účinků.

Díky tomuto úsilí se rozšířila nabídka preparátů, které jsou k dispozici, tím je možnost více kombinací a přizpůsobení léčby i podle dalších doprovodných onemocnění pacienta.

Rozlišujeme tyto základní skupiny imunosupresiv:

1. inhibitory kalcineurinu (CNI): cyklosporin a tacrolimus,
2. mTOR inhibitory (everolimus a sirolimus),
3. antiproliferativní látky – mykofenolát mofetil a azathioprin,
4. kortikoidy (prednison).

V zásadě platí, že v rámci jedné skupiny léky nekombinujeme. Provádíme kombinaci mezi jednotlivými skupinami.

Klasickou imunosupresi tvořil cyklosporin, azathioprin a kortikoidy. Nynější léčebná schémata nahradila azathioprin mykofenolát mofetilem. Mimo cyklosporinu je nyní možnost použití i novějšího kalcineurinového inhibitoru – tacrolimu. Ve speciálních případech mohou být do léčby zavedeny mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitory (everolimus či sirolimus), ať již v kombinaci s kalcineurinovými inhibitory nebo mykofenolát mofetilem, tzv. calcineurin-free režimy. Po prvním roce od transplantace se snažíme ve všech režimech vysadit kortikoidy a výsledná doživotní léčba je dvojkombinací [1].

Kalcineurinové inhibitory

Mechanizmus jejich účinku je takový, že po prostupu buněčnou membránou lymfocytů se váží na specifické nitrobuněčné proteiny – imunofiliny – a blokují enzymatickou aktivitu kalcineurinu. Takto brání transkripci a produkci interleukinu-2 (IL-2), který je hlavním cytokinem způsobujícím proliferaci T lymfocytů, které spouštějí rejekční mechanizmy. Kalcineurinové inhibitory jsou nyní nejrozšířenějšími imunosupresivy a tvoří základ všech imunosupresivních protokolů jak v indukční, tak udržovací fázi. Patří sem cyklosporin A a tacrolimus.

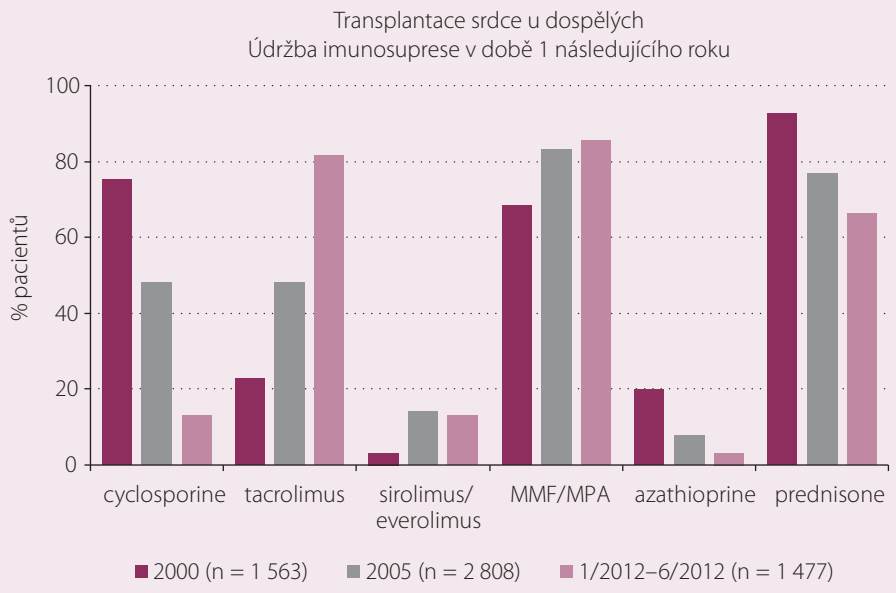
Cyklosporin

Základním účinkem je inhibice funkce T lymfocytů a minimální efekt na B lymfocyty. Váže se na cytoplazmatický receptor (cyklofilin), vytváří komplex, který inaktivuje kalcineurin, brání produkci IL-2, a tím způsobem aktivaci T lymfocytů [2].

proLékaře.cz | 14.11.2026

Tab. 1. Standardní kombinační imunosupresivní léčba.

- cyklosporin + mykofenolát mofetil + prednison (do roku po transplantaci)
- tacrolimus + mykofenolát mofetil + prednison (do roku po transplantaci)
- cyklosporin + mykofenolát mofetil (více než rok po transplantaci)
- tacrolimus + mykofenolát mofetil (více než rok po transplantaci)



Pozn. Různí pacienti jsou analyzováni v daném časovém rámci. Analýza je omezena na pacienty, kteří byli naživu v době sledování.

Obr. 1. Udržovací imunosupresivní léčba v prvním roce po transplantaci srdce, registr ISHLT [7].

Tacrolimus (FK 506)

Působí také jako inhibitor kalcineurinu, ale váže se na jiný cytoplazmatický receptor FK binding protein (FKBP-12). Tacrolimus je účinnější než cyklosporin, především pro větší afinitu komplexu FKBP-12 ke kalcineurinu. Na rozdíl od cyklosporinu nepotřebuje k absorpci žluč, tudíž není jeho vstřebávání snížené u pacientů s poruchou jater. Velké americké a evropské multicentrické studie u pacientů po transplantaci jater či ledviny ukázaly, že imunosupresivní schémata s tacrolimem mají nižší incidenci akutní rejekce než klasické režimy založené na cyklosporinu [3]. Tacrolimus je všeobecně užíván jako tzv. záchranná terapie pro léčbu refrakterní rejekce u pacientů léčených cyklosporinem. Tacrolimus a cyklosporin mají odlišné vedlejší účinky – jsou poměrně srovnatelné v nefrotoxicitě, pacienti léčení tacrolimem mají vyšší incidenci diabetes mellitus a neurotoxicitu, ale nižší incidenci hypertenze, hyperlipidemie, hirsutizmu a hyperplazie dásní.

mTOR inhibitory

K novým imunosupresivům se řadí podávání inhibitorů proliferace označované podle mechanizmu působení jako mTOR inhibitory – sirolimu (rapamycinu) či jeho derivátu RAD (everolimu). Na rozdíl od transplantací ledvin je u pacientů po transplantaci srdce méně údajů o těchto preparátech. V ČR je pro pacienty po transplantaci srdce registrován pouze everolimus.

Sirolimus (rapamycin)

Jde o makrolidové antibiotikum produkované Streptomyces hydroscopicus s výrazným imunosupresivním účinkem, jehož podrobný mechanizmus není zcela znám, je však do značné míry odlišný od cyklosporinu nebo tacrolimu; brání aktivaci T lymfocytů vyvolané mitogenní a antigenní stimulací (in vitro), přitom blokuje na vápníku závislé i nezávislé intracelulární signální transdukce. Sirolimus inhibuje progresi T lymfocytů do S fáze buněčného cyklu. Tento lék by se spíše hodil do kombinace s cyklosporinem než s tacrolimem, protože jak tacrolimus, tak sirolimus se váží na stejný intracelulární protein (FKBP-12) [4]. Snižuje kalcineurinvou nefrotoxicitu minimalizací jejich dávek při použití v kombinaci či při úplné eliminaci. Experimentální i klinická data ukazují, že by sirolimus mohl zabraňovat chronické rejekci, a tím i vývoji vaskulopatie štěpu [5]. Z nežádoucích účinků je třeba zmínit horší hojení ran po operaci, pleurální a perikardiální výpotky, otoky končetin, kožní eflorescence a poruchy lipidového spektra. Naopak méně pacientů má diabetes mellitus.

Everolimus

Everolimus je 40-o-2-hydroxyethyl derivát sirolimu s lepší biologickou dostupností a kratším poločasem eliminace než sirolimus. Stejně jako sirolimus umožňuje minimalizovat dávky kalcineurinových inhibitorů, a tím snížit nefrotoxicitu bez snížení efektivity imunosupresivní. Má dále protektivní účinek proti CMV infekci a antitumorózní a antiproliferativní aktivitu. Výskyt akutních rejekcí byl statisticky významně nižší u nemocných léčených everolimem, ale rozdíl v přežívání patrný nebyl. Byly nalezeny vyšší hladiny cholesterolu a triglyceridů v everolimových skupinách, ale naopak výskyt koronární nemoci štěpu byl v těchto skupinách statisticky významně nižší než ve skupině s azathioprinem [6].

Antiproliferativní látky

Azathioprin

Je derivát cytostaticky účinného mercaptopurinu s vysokou účinností na potlačení imunity zprostředkované především T lymfocyty. V imunosupresivní léčbě byl používán v kombinaci s inhibitory kalcineurinu, od konce 90. let 20. století je jeho podávání nahrazeno mykofenolát mofetilem.

Mykofenolát mofetil

Jde o účinné imunosupresivum ze skupiny antiproliferativních látek; vlastní účinnou látkou je kyselina mykofenolová, která vzniká biotransformací proléčiva mycophenolat mofetil; inhibuje syntézu guanosinových 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 IL-2), ale zřejmě zasahuje až do pozdějších proliferativních a diferenciačních pochodů; dochází k potlačení produkce protilátek i ke snížení buněčné imunitní reakce.

proLékaře.cz | 14.11.2026

Kortikosteroidy

Prednison

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.

Kombinace

Základní kombinací imunosupresiv je podání inhibitorů kalcineurinu (cyklosporin nebo tacrolimus) s antiproliferativní látkou. Nyní se již výhradně podává mykofenolát mofetil, azatioprin již byl překonán a není pacientům po transplantaci srdce nově nasazován.

V prvním roce po transplantaci se ke všem kombinacím přidává ještě prednison, který se, pokud nejsou přítomny rejekce, po prvním roce vysazuje (tab. 1). Postupem doby převažuje v podávání inhibitorů kalcineurinu tacrolimus (obr 1) [7,8].

Ve speciálních indikacích se přistupuje k převodu na mTOR inhibitory:

- chronická cyklosporinová nefrotoxicita,
- refrakterní rejekce,
- vaskulopatie štěpu,
- myopatie,
- cyklosporinová neurotoxicita,
- malignity [9].

Největší studie, která sleduje konverzi z CNI na TOR inhibitory, je CONVERT study. Dva roky po převodu na sirolimus byla incidence nových případů malignit třikrát nižší než ve skupině užívající dále CNI: 3,8 vs 11 % ($p < 0,001$). Rozdíl v incidenci kožní rakoviny byl 2,2 vs 7,7 % ($p < 0,001$) [10].

Tyto údaje jsou z menších sledování pozorované také u pacientů po transplantaci srdce, byla např. popsána regrese Kaposiho sarkomu po převodu z CNI na sirolimus [11].

Možnosti podání mTOR inhibitorů jsou dvě:

1. redukovaná dávka inhibitoru kalcineurinu a redukovaná dávka mTOR inhibitoru,
2. calcineurin-free režim s podáním mTOR inhibitoru a mykofenolátu mofetilu [12,13].

V naší republice je z mTOR inhibitorů registrován pro pacienty po transplantaci srdce pouze everolimus. Možnosti kombinační imunosupresivní léčby s podáním mTOR inhibitorů ukazuje tab. 2.

U calcineurin-free režimu s mykofenolát mofetilem se doporučuje hladina everolimu 7–10 µg/ml. U redukovaného kalcineurinového inhibitoru a everolimu se doporučuje nízká hladina takrolimu 3–5 µg/l nebo cyklosporinu 50–100 µg/l + everolimus 3–5 µg/l.

U pacientů v časnější době od transplantace srdce dáváme přednost redukovanému režimu kalcineurinového inhibitoru a mTOR inhibitoru, v době déle než rok od transplantace si můžeme mezi oběma režimy vybrat. Důvodem opatrnosti v časném období v případě calcineurin-free režimu je obava ze vzniku častějších rejekcí a hojení ran.

Kombinační imunosupresivní léčba se díky rozšíření preparátů stává pestřejší a je možno ji individuálně přizpůsobit pacientům. V některých případech je výhodnější používat v kombinaci cyklosporin, v jiných tacrolimus a někdy přejít na režimy s everolimem (tab. 3).

Tab. 2. Kombinační imunosupresivní léčba s podáním mTOR inhibitorů.

- nízké dávky tacrolimu + nízké dávky everolimu
- nízké dávky cyklosporinu + nízké dávky everolimu
- mykofenolát mofetil + everolimus (= calcineurin-free režim)

Tab. 3. Individuální kombinační léčba.

Preparát	Pacient s komorbiditou
cyklosporin	diabetes mellitus
tacrolimus	hypertenze, hyperlipoproteinemie, hyperplazie dásní
everolimus	vaskulopatie, renální insuficience, malignita, neuropatie

Závěr

Na základě vlastních i literárních poznatků můžeme pozorovat významné změny v imunosupresivní terapii u pacientů po transplantaci srdce. Dochází k poklesu užívání cyklosporinu a vzestupu takrolimu. Místo azathioprinu je výhradně používán mykofenolát mofetil. V indikovaných případech je do léčby zaváděn everolimus buď s nízkými dávkami kalcineurinových inhibitorů, nebo s mykofenolát mofetilem.

Literatura

1. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transpl 2010; 29: 914–956. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.

2. Martínek V, Matoušovic K, Špatenka J. Objev a užití cyklosporinu v klinické praxi. Prakt Lék 2002; 82: 14–20.

3. Rinaldi M, Pellegrini C, Martinelli L et al. FK 506 effectiveness in reducing rejection after heart transplantation: a a prospective randomised study. J Heart Lung Transplant 1997; 16: 1001–1010.

4. Kurian KC, Addisu A. Sirolimus: a novel immunosupressive drug in heart transplantation. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov 2009; 4: 187–191.

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

6. Delgado JF, Manito N, Segovia J et al. The use of proliferation signal inhibitors in the prevention and treatment of allograft vasculopathy in heart transplantation. Transplant Rev 2009; 23: 69–79. doi: 10.1016/j.trre.2009.01.002.

7. Špinarová L, Vítovec J. Imunosupresivní léčba po transplantaci srdce. Kardiol Rev 2009; 2: 63–65.

8. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of ISHLT: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report-2013; focus theme: age. J Heart Lung Transplant 2013; 32: 951–964. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006.

9. Rothenburger M, Zuckermann A, Bara C et al. Recommendations for the use of everolimus (Certican) in heart transplantation: results from the second German-Austrian Certican Conference. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 305–311.

10. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J et al. Conversion from calcineurin inhibitors or sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. Transplantation 2009; 87: 233–342. doi: 10.1097/TP.0b013e3181927a41.

11. Wasywich CA, Croxson MC, van Doomum GJ et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 726–729.

12. Potena L, Bianchi IG, Magnani G et al. Cyclosporine lowering with everolimus or mycophenolate to preserve renal function in heart recipients: a randomised study. Transplantation 2010; 89: 263–265. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c42b95.

13. Groetzner J, Kaczmarek I, Muller M et al. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression with mycophenolatmofetil and sirolimus after cardiac transplantation is safe and improves renal function significantly: 2 year follow up. Transplantation 2004 ; 78 (Suppl 2): S161.

Doručeno do redakce: 8. 9. 2014
Přijato po recenzi: 21. 10. 2014

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D.
www.fnusa.cz
lenka.spinarova@fnusa.cz