

Mjr dr med. RYSZARD GAJDOSZ, mjr lek. MICHAŁ WAWRESZUK

ZASTOSOWANIE DOŻYLNÝCH PREPARATÓW IMMUNOGLOBULIN WE WSPÓLCZESNEJ MEDYCYNIE

(z Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojskowego Szpitala w Elku;

Ordynator: mjr dr med. R. Gajdosz

i z Oddziału Chorób Wewnętrznych tegoż Szpitala;

Ordynator: płk lek. G. Szymański)

Częste występowanie zakażeń bakteryjnych lub wirusowych po rozległych zabiegach operacyjnych u osób z niedoborami odpornościowymi, a także choroby z autoagresji są przyczyną zwiększonej śmiertelności chorych. Dlatego w ostatnim czasie rozwinęło się szeroko leczenie przeciwciałami swoistymi, praktyczne znaczenie mają jednak tylko dożylnie preparaty immunoglobulin (dpi). W ostatnich latach pojawiło się wiele nowych dożylnych preparatów immunoglobulin, w niniejszej pracy została przedstawiona charakterystyka dpi, wskazania do ich stosowania oraz krytyczne uwagi na ich temat. Preparaty te w swoim składzie zawierają w zasadzie tylko IgG, której podstawową strukturę stanowią 4 łańcuchy polipeptydowe: dwa lekkie o masie cząsteczkowej 22 000—23 000 i dwa ciężkie o masie cząsteczkowej 50 000—70 000. Łańcuchy te połączone są mostkami dwusiarczkowymi z aminokwasów siarkowych (22). Poszczególne łańcuchy dzielą się na segmenty po około 110 reszt aminokwasowych, które są do siebie podobne (homologiczne). Segmenty te, posiadające zdolność działania biologicznego, nazywają się domenami. Pierwsza domena lekkiego i ciężkiego łańcucha posiada zmienną sekwencję aminokwasów i nazywa się zmienną domeną łańcucha lekkiego (V_L), względnie (V_H). Te dwa miejsca odpowiadają za wiązanie antygeny. Pozostałe domeny w obrębie większych grup immunoglobulin są strukturalnie do siebie podobne i w związku z tym są demonami stałymi C_{H2} i C_{H3} (C_{H4}) łańcuchów ciężkich. Odpowiadają one za nie swoiste funkcje immunoglobulin (22). Za pomocą roszczepiania enzymatycznego immunoglobulin (plazmina, pepsyna), można uzyskać trzy fragmenty: dwa identyczne fragmenty Fab (wiążące antygen) i jeden fragment Fc (kryształizujący), który antygeny nie wiąże. Uzyskuje się ponadto fragment $F(ab')_2$ posiadający dwa miejsca wiązania antygeny. Zarówno Fab jak i $F(ab')_2$ nie pełnią funkcji efektorowych ważnych domen C_{H2} i C_{H3} (C_{H4}).

IgG, będąca zasadniczym składnikiem dpi, jest głównym nosicielem przeciwciał dla antygenów bakteryjnych i wirusowych oraz ich produktów. Uczestniczy w powstawaniu kompleksów immunologicznych, aktywuje układ dopełniacza drogą klasyczną. IgG odgrywa decydującą rolę w biernej odporności noworodków, jako jedyna immunoglobulina przenika przez łożysko, chroniąc tym samym noworodka w pierwszych, krytycznych miesiącach życia (23). Wykazuje ona stałą sedymentacji 7S (jednostki Svedberga), co odpowiada masie cząsteczkowej 150 000.

Obecnie rynek farmaceutyczny dysponuje różnymi dpi, np. Gamryn-Venin (5S), Venimmun (7S), Sandoglobulin (7S), Endobulin (7S) i in. Klasycznym wskazaniem do stosowania tych preparatów są uogólnione stany niedoboru przeciwciał przy wrodzonych i nabytych chorobach obniżających sprawność układu odpornościowego. W zespole niedoboru przeciwciał dochodzi do zakażeń bakteryjnych i wirusowych, mogą one występować często i mieć groźne dla życia następstwa. Przez regularną i wystarczającą dożylną terapię substytucyjną można u tych chorych znacznie ograniczyć liczbę i ciężkość zakażeń dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, układu moczowego itp. (30). Do chorób przebiegających ze znacznym niedoborem przeciwciał należą posocznice okresu noworodkowego. Badania autorów szwajcarskich wykazały, że odpowiednie stosowanie dpi zapobiega lub leczy te stany (34). Podawanie dpi powinno być rutynową praktyką u noworodków z niską wagą urodzeniową, tj. 700—1500 g (tzw. LBW).

Zakażenia szpitalne, szczególnie układu oddechowego są częstym i poważnym powikłaniem u leczonych w Oddziałach Intensywnej Terapii, wymagających długotrwałej wentylacji płuc. Upośledzenie lub nawet wyłączenie mechanizmów obronnych, powoduje zwiększenie śmiertelności tych chorych. Podaż dpi w tych stanach — oprócz leczenia antybiotykami — znacznie zmniejsza śmiertelność. Zwiększone ciśnienie wewnątrz klatki piersiowej podczas mechanicznej wentylacji płuc, szczególnie z użyciem PEEP, sprzyja utracie białka do jelit. Hiperkatabolizm u chorych po urazach, przyczynia się do niskiego stężenia IgG w surowicy krwi, dlatego stany te są wskazaniem do stosowania dpi. Wykazano korzystny wpływ profilaktycznego stosowania dpi u chorych z mnogimi urazami (12) i po rozległych operacjach. Profilaktyka stosowana dpi po urazach mnogich, operacjach na otwartym sercu w krążeniu pozaustrojowym (21), oraz operacjach neurochirurgicznych (guzy, tętniaki; 19), pozwala na zmniejszenie zakaźnych powikłań pooperacyjnych. Stosowanie dpi po urazach i dużych operacjach zmniejszyło częstość zapaleń płuc, rzadziej występowała posocznica. Rzadziej występujące powikłania płucne zmniejszają lecznicze stosowanie antybiotyków, gdyż tłumiący wpływ profilaktyki dpi na występowanie zakażeń bakteryjnych jest jednakowy zarówno w stosunku do drobnoustrojów G⁻ i G⁺. Profilaktyka za pomocą dpi nie może być jednak uważana za zmniejszenie zagrożenia zakażeniami u chorych z ciężkimi urazami, wymagającymi sztucznej wentylacji płuc. Pourazowe i pooperacyjne niedobory odpornościowe są ciężkim stanem dotyczącym także innych mechanizmów obronnych.

Duże znaczenie ma stosowanie dpi w samoistnej plamicy małopłytkowej (ITP), której przyczyną jest zmiana powierzchni trombocytów wskutek odkładania się złogów autoprzeciwciał, kompleksów immunologicznych i wirusów (27). Skutkiem tego jest usuwanie płytek krwi przez układ siateczkowo-śródbłonkowy, co prowadzi do ciężkich, zagrażających życiu krwotoków z powodu trombocytopenii. Mechanizm działania dpi w ITP polega na nieswoistym działaniu na fragment Fc (33), swoistym wiązaniu antygeny płytkowego, blokadzie układu siateczkowo-śródbłonkowego i zmniejszeniu patogenności kompleksów immunologicznych (17). Leczenie takie można nazwać farmakologiczną splenektomią,

gdyż daje wyniki zbliżone do splenektomii chirurgicznej stosowanej w ITP (9, 18, 26).

U dzieci dpi stosowane w ITP dają dobre wyniki we wszystkich jej postaciach: ostrej, przerywanej i przewlekłej. Badania potwierdzają, że ostre przypadki ITP leczone dpi rzadziej przechodzą w postacię przewlekłą niż leczone kortykosterydami (1, 5, 16, 18). Podaż dużych dawek u dzieci z ITP powoduje szybki wzrost liczby płytek krwi z równoczesnym cofaniem się małopłytkowej skazy krwotocznej (9). Ostłą ITP u dzieci najprawdopodobniej wywołują wirusy, dochodzi wtedy do upośledzenia odpowiedzi odpornościowej z następową autoimmunizacją. Podaż dpi jest najskuteczniejsza w początkowym okresie choroby i przyspiesza zdrowienie, w stanach przewlekłych, kiedy dochodzi do rozległej autoimmunizacji, wyniki są gorsze (15). Również dobre wyniki uzyskuje się u dorosłych i kobiet w ciąży chorych na ITP (27, 28, 36). Pojedyncze badania wskazują na możliwość skutecznego stosowania dpi u kobiet w ciąży, gdzie dzięki dpi uzyskano wzrost liczby płytek krwi, umożliwiając odbyte porodu bez zagrażających życiu krwotoków. Należy nadmienić, że dobre wyniki lecznicze uzyskano podając dpi o stałej sedymentacji 7S a gorsze przy dpi 5S (4). Dobre wyniki po stosowaniu dpi w ITP skłoniły badaczy do stosowania tych preparatów w innych chorobach kompleksów immunologicznych (24). Korzystne wyniki leczenia osiągnięto w plamicy trombocytopeniczno-trombocytopatycznej (TTP) i w zespole Kawasaki (10). Podobne wyniki uzyskano w innych chorobach autoimmunologicznych, Pollack i wsp. (29) opisywali korzystny wpływ wlewu dpi (Sandoglobulin) na neutropenie spowodowane autoprzeciwciałami. Zdecydowaną poprawę uzyskiwano w ciężkich przypadkach *myastenia gravis* (8). Dpi stosuje się z sukcesem zarówno w pierwotnym jak i wtórnym zespole niedoboru przeciwciał. Wtórny (nabyty) zespół niedomogi odpornościowej występuje w przebiegu wielu chorób, a szczególnie w nowotworach układu chłonnego (szpiczak, przewlekła białaczka limfatyczna, choroba Waldenströma), krwiotwórczego, AIDS i in. (7). Wśród wielu wskazań do stosowania dpi, lecznicze i zapobiegawcze ich stosowanie u chorych z nowotworami jest pożądane przede wszystkim u dzieci (2, 13). W ostrych białaczkach i w czasie zakażeń bakteryjnych u tych chorych stosowanie dpi powinno być jednym z elementów leczenia wspomaganego i substytucyjnego (7). Wtórny zespół niedomogi odpornościowej może wystąpić z powodów jatrogennych, np. radioterapii, immunosupresji. Stosowanie dpi we wtórnych zespołach niedoboru przeciwciał, również w AIDS (3, 25), daje dobre wyniki i staje się obecnie wobec braku leków przyczynowych — leczeniem zasadniczym (3). Jednocześnie przy produkcji dpi stosuje się odpowiednie metody, aby te preparaty były wolne od wirusa HIV III, albowiem produkowane są one z krwi co najmniej 1000 dawców i istnieje możliwość zakażenia wirusem AIDS (24, 30, 31).

Do niedawna uważano, że dpi w chorobach wirusowych mają znaczenie zapobiegawcze, kiedy to po raz pierwszy zastosowano je w prewencji wirusowego zapalenia wątroby A. Obecnie wiadomo, że w wielu przypadkach choroby wirusowe przechodzą w postacię przewlekłą, co wynika z wyczerpania swoistych przeciwciał. Leczenie odpowiednimi daw-

kami dpi zapobiega przejściu w postaci przewlekłej, czego przykładem jest ich stosowanie z dobrym efektem w *herpes zoster* (20). Stwierdzono, że małe dawki dpi szybko likwidują ból, a także zapobiegają występowaniu nerwobólów u chorych, którzy chorowali na półpasiec. Zaobserwowano ponadto, że przewlekłe postaci półpaśca i mononukleozy zakaźnej można przerwać stosując dpi.

Zachęcające wyniki uzyskano w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM), obserwując dłuższe remisje choroby oraz mniejszą podatność na zakażenia w porównaniu z grupą chorych, u których nie stosowano dpi.

Bardzo istotne znaczenie mają dpi w chorobach laryngologicznych. Chociaż podstawową immunoglobuliną błon śluzowych, a więc obszarów leżących w sferze zainteresowań laryngologa, jest IgA, a dpi zawierają głównie IgG, to jednak śladowe ilości IgA zapewniają sukces leczniczy. IgA jest immunoglobuliną wydzielniczą i występuje w obrębie wszystkich błon śluzowych, także w jelitach. U 50% chorych z pierwotnym niedoborem przeciwciał, występują częste ostre i przewlekłe zapalenia ucha środkowego, w wyniku których dochodzi do bliznowatych zwłóknień i zmian zanikowych. Niedobór przeciwciał powoduje występowanie ropnych zapaleń zatok obocznych nosa. Niekiedy ich przebieg ulega powikłaniom ze strony śluzówek o charakterze polipowato-przerostowym, bądź też zanikowym. Często u tych chorych występują anginy, jako wynik zaburzenia rozwoju i różnicowania tkanki limfatycznej z pierścienia Waldeyera. Leczeniem z wyboru ostrych stanów zapalnych u tych chorych jest antybiotykoterapia w skojarzeniu z dpi (leczenie substytucyjne). Takie postępowanie pozwala uniknąć ciężkich zakażeń. Niewyrównanie niedoborów immunoglobulin ma poważne następstwa w zespole Sjögrena, Benceta, toczeniu rumieniowatym i ITP w zakresie zainteresowań laryngologa. Jednak w nawracających, ale banalnych zaka-

Tabela 1

Rodzaje chorobotwórczych drobnoustrojów reagujących na leczenie dożylnymi preparatami immunoglobulin

Bakterie	Wirusy	Grzyby Pierwotniaki
Bordetella pert.	Adenovirus	Candida albicans
Clostridium tetani	Coxsackie: A9	Toxoplasma gondi
Corynebacterium diph.	B2	
E. coli: 039:H10	B4	
0111:K58	B6	
075	Cytomegalovirus	
0,7:K1	Epstein-Barr	
Mycoplasma pneum.	Echo 6	
Klebsiella pneum.	Echo 9	
Pseudomonas aerug.	Influenza A, B	
Proteus vulgaris	Parainfluenza	
Salmonella: Hd	Hepatitis A, B	
Ha	Herpes simplex	
Hb	Varicella zoster	
Hc	Mumps	
H	Polio: 1, 2, 3	
Staphylococcus	Rubella	
Streptococcus		

zeniach górnych dróg oddechowych nie stosuje się dpi, albowiem dobry wynik leczenia osiąga się samą antybiotykoterapią, a stosowanie dpi może wiązać się z występowaniem reakcji alergicznych wobec osoczowej IgA. Uważa się, że sekrecyjna IgA przeciwdziała wpływowi czynników uszkadzających błony śluzowe ustroju, np. jelit. Szczególne znaczenie ma ochronne działanie przeciwciał zawartych w wydzielinie błon śluzowych, przeciwko osiedlaniu się bakterii, wirusów i grzybów na powierzchni błon śluzowych oraz przenikaniu ich alergenów w głąb tkanek ustroju. Wykorzystując te obserwacje, rozpoczęto próby stosowania dpi we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (11, 32) i chorobie Crohna, albowiem w tych chorobach występuje selektywny niedobór IgA i uzyskano zachęcające wyniki. Trudno jest jednak ocenić, czy zaburzenia immunologiczne są przyczyną tych chorób, czy też ich następstwem. Należy również pamiętać, że zaburzenia te mogą być wynikiem stosowanego dotychczas w tych chorobach leczenia immunosupresyjnego (sulfosalazopiryna, azatiopiryna itp.).

W podsumowaniu należy stwierdzić dużą przydatność dpi w chorobach bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych, pierwotniakowych (9), oraz pierwotnych i wtórnych niedoborach odpornościowych (tab. I).

Przed substytucyjnym leczeniem dpi rozciąga się coraz szersza perspektywa, a immunologia kliniczna ułatwia współczesnej medycynie coraz to nowe odkrycia.

PIŚMIENNICTWO

1. Abe T. i wsp.: *Blut*, 1983, 47, 69. — 2. *Balcerska A. i wsp.*: *Pol. Tyg. Lek.*, 1982, 37, 605. — 3. *Bremard-Oury C. i wsp.*: *Lancet*, 1986, 1, 1090. — 4. *Burdach S. E. G. i wsp.*: *J. Pediatr.*, 1986, 109, 770. — 5. *Bussel J. B. i wsp.*: *Blood*, 1983, 62, 480. — 6. *Bussel J. B. i wsp.*: *J. Pediatr.*, 1983, 103, 651. — 7. *Ciepielewska D., Ochocka M.*: *Pol. Tyg. Lek.*, 1988, 7, 221. — 8. *Fateh-Mogadam A. i wsp.*: *Lancet*, 1984, 1, 848. — 9. *Fehr J. i wsp.*: *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 1254. — 10. *Fursuko K. i wsp.*: *Lancet*, 1983, 2, 1359.

11. *Gajdosz R. i wsp.*: Stosowanie dożylnych preparatów immunoglobulin w colitis ulcerosa (w druku). — 12. *Glinz W. i wsp.*: *Sandoz Rev.*, 1987, 1, 33. — 13. *Hansi W. i wsp.*: *Infection*, 1982, 10, 347. — 14. *Hilfenhaus J. i wsp.*: *J. Biol. Standard*, 1987, 15, 251. — 15. *Hitzig W.H.*: *Blut*, 1980, 40, 215. — 16. *Imbach P. i wsp.*: *Lancet*, 1981, 1, 1228. — 17. *Imbach P. i wsp.*: *Blut*, 1983, 46, 117. — 18. *Imbach P. i wsp.*: *Lancet*, 1985, 2, 464. — 19. *Klein H. J.*: *Sondendruck aus Suppl. 1: Die gelben Hilfe*, 1986, 26, 25. — 20. *Koch W. D.*: *The therapeutic use of intravenous immunoglobulin in herpes zoster*. Berne 1985.

21. *Lozano R. i wsp.*: *Arzneim. — Forsch. Drug. Res.*, 1986, 36, 1553. — 22. *Mackiewicz S.*: *Immunologia*. Warszawa 1986. — 23. *Mackiewicz S.*: *Immunoglobuliny jako cząsteczki regulacyjne*. III Sympozjum na temat: *Immunoglobuliny w teorii i praktyce*. Warszawa 1988. — 24. *Mease P.J.*: *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 1278. — 25. *Melbye M.*: *Br. Med. J.*, 1986, 5—12, 292. — 26. *Morfini M. i wsp.*: *Thromb. Haemat.*, 1985, 54, 555. — 27. *Morgenstern G. R. i wsp.*: *Br. Med. J.*, 1983, 287, 584. — 28. *Oral A. i wsp.*: *Am. J. Med.*, 1984, 76, 187. — 29. *Pollack S. i wsp.*: *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307, 253. — 30. *Pollack S.*: *J. Infect. Dis.*, 1983, 44, 296.

31. *Prince A. M. i wsp.*: *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 386. — 32. *Rohr G.*: *Choroba Crohna i colitis ulcerosa: wskazania do stosowania 7S-immunoglobulin*. III Sympozjum na temat: *Immunoglobuliny w teorii i praktyce*. Warszawa 1988. — 33. *Rosenfeld S. I. i wsp.*: *J. Clin. Invest.*, 1985, 76, 2317. — 34. *Sidiropoulos D. i wsp.*: *Sepsis*, 1981, 111, 1649. — 35. *Wells M. A. i wsp.*: *Transfusion*, 1986, 26, 210. — 36. *Wenske G. i wsp.*: *Blut*, 1983, 46, 347. — 37. *Zuck T. F.*: *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 1454.

Wpłynęło: 31.05.1988 r.