

WOJCIECH BŁOŃSKI, LESZEK PARADOWSKI

Cyklosporyna w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit

Cyclosporine in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Cyklosporyna jest peptydem pochodzenia grzybowego wstrzymującym aktywację limfocytów Th i limfocytów cytotoksycznych przez hamowanie zależnej od jonów wapnia transkrypcji genów dla interleukiny 2 i interferonu γ . Jest stosowana od ponad 20 lat w transplantologii w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu. Ze względu na jej działanie hamujące aktywację limfocytów Th przeprowadzono badania określające jej skuteczność w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit – wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna, w których występuje wzmożona aktywacja limfocytów pomocniczych Th o fenotypie CD4. Dotychczas przeprowadzono cztery randomizowane badania z grupą kontrolną w celu określenia skuteczności cyklosporyny podawanej dożylnie w leczeniu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opornego na leczenie steroidami. Badania te wykazały, że cyklosporyna podawana dożylnie jest skuteczna w indukcji remisji u 50–80% pacjentów. Do utrzymania remisji wskazane jest stosowanie cyklosporyny doustnie razem z azatiopryną bądź 6-merkaptopuryną. W czasie leczenia cyklosporyną konieczne jest monitorowanie jej stężenia w surowicy krwi. Wskazana jest także profilaktyka, aby zapobiec zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis carinii*. Dotychczas przeprowadzono nieliczne randomizowane badania oceniające skuteczność stosowania cyklosporyny podawanej doustnie w leczeniu aktywnej choroby Crohna: jedno badanie z zastosowaniem dużych dawek cyklosporyny i trzy badania z zastosowaniem małych dawek cyklosporyny. Badania z zastosowaniem małych dawek cyklosporyny nie wykazały jej profilaktycznej ani terapeutycznej skuteczności w leczeniu choroby Crohna. Jedno randomizowane badanie z zastosowaniem dużych dawek cyklosporyny doustnie i nierandomizowane badania na małej liczbie pacjentów z zastosowaniem cyklosporyny dożylnie wykazały skuteczność dużych dawek cyklosporyny u pacjentów z aktywną, przewlekłą chorobą Crohna lub chorobą Crohna z obecnością przetok. Obecnie uważa się, że cyklosporyna nie powinna być stosowana w leczeniu choroby Crohna z wyjątkiem pacjentów, u których występują przetoki (**Adv. Clin. Exp. Med. 2004, 13, 1, 143–150**).

Słowa kluczowe: cyklosporyna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna.

Abstract

Cyclosporine is a peptide derived from the fungus. Cyclosporine selectively blocks the activation of T helper and cytotoxic lymphocytes by inhibiting the calcium-dependent transcription of interleukin-2 and interferon γ . It has been used for 20 years as a potent immunosuppressive agent to prevent organ rejection after allogenic transplantation. Because of its inhibiting effect on T helper lymphocytes cyclosporine has been a subject of clinical trials which have been conducted to establish its efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease – ulcerative colitis and Crohn's disease. There have been four controlled studies of cyclosporine in patients with severe steroid-resistant ulcerative colitis which have shown that intravenous cyclosporine is effective in inducing remission in 50–80% of these patients. In order to maintain the clinical remission treatment of oral cyclosporine with azathioprine or 6-mercaptopurine is needed. A cyclosporin level in blood should be monitored. Prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia during the period of this treatment is recommended. There have been four randomized studies to establish the efficacy of oral cyclosporine in patients with active Crohn's disease: one study of high-dose oral cyclosporine and three studies of low-doses cyclosporine. The studies of low-oral doses cyclosporine have demonstrated that low oral doses of cyclosporine have no prophylactic or therapeutic value in Crohn's disease. However, the randomized study of high-oral cyclosporine and multiple uncontrolled trials of intravenous cyclosporine for active inflammatory Crohn's disease and fistulizing Crohn's disease have suggested efficacy. In general, cyclosporine should not be used in the treatment of patients with Crohn's disease with possible exception of patients with symptomatic and severe fistulizing Crohn's disease (**Adv. Clin. Exp. Med. 2004, 13, 1, 143–150**).

Key words: cyclosporine, ulcerative colitis, Crohn's disease.

Cyklosporyna jest peptydem pochodzenia grzybowego o silnym działaniu immunosupresyjnym. Została wyizolowana ze szczepów dwóch grzybów: *Cylindrocarpon lucidum* i *Tolyposcladium inflatum* Gams w 1970 r., a jej silne działanie immunosupresyjne zostało odkryte w 1976 r. przez Borela et al.

Cyklosporyna wybiórczo zatrzymuje proliferację limfocytów T zależną od interleukiny 2 poprzez hamowanie transkrypcji genu dla interleukiny 2. W warunkach fizjologicznych po połączeniu się antygeny z receptorem na powierzchni limfocytu pomocniczego Th dochodzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego jonów wapnia. Jony wapnia pobudzają fosfatazę serynowo-treoninową, zwaną kalcyneuryną. Substratem kalcyneuryny jest cytozolowy składnik jądrowego czynnika pobudzonego limfocytu Th (NFAT – nuclear factor of activated T cells). W reakcji z kalcyneuryną dochodzi do defosforylacji NFAT, który przemieszcza się z cytoplazmy do jądra limfocytu Th. W wyniku reakcji z innymi jądrowymi składnikami NFAT reguluje transkrypcję wielu genów, w tym genu kodującego interleukinę 2 (IL-2), interleukinę 3 (IL-3), interleukinę 4 (IL-4) i czynnika martwicy nowotworów TNF- α . Kalcyneuryna aktywuje ponadto inny czynnik transkrypcji – OAP (octamer activating protein), który w reakcji z kalcyneuryną ulega defosforylacji, co umożliwia przemieszczenie się do jądra komórki, gdzie odgrywa rolę jako czynnik transkrypcji genów.

Cyklosporyna wnika do cytoplazmy limfocytu Th, gdzie łączy się z białkiem cytozolowym – cyklofiliną. Ten kompleks następnie przyłącza się do kalcyneuryny i hamuje jej aktywność, przez co nie dochodzi do translokacji do jądra komórkowego czynników transkrypcji dla IL-2.

Cyklosporyna hamuje wydzielanie IL-2 przez limfocyty Th w wyniku hamowania transkrypcji genu dla IL-2, zmniejsza proliferację klonalną limfocytów T poprzez zahamowanie uwalniania IL-2, a także zmniejsza działanie efektorowych limfocytów typu T, które są odpowiedzialne za odpowiedź komórkową oraz powoduje zmniejszoną odpowiedź limfocytów B zależną od limfocytów T [1, 2].

Zaburzenia immunologiczne w nieswoistych zapaleniach jelit

W zmienionych tkankach w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna dochodzi do wzmożonej aktywacji limfocytów Th o fenotypie CD4⁺. Pobudzone limfocyty

Th wytwarzają zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg reakcji immunologicznej. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego dominują limfocyty Th2 wytwarzające IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi immunologicznej. W chorobie Crohna natomiast dominują limfocyty Th1 wytwarzające cytokiny charakterystyczne dla typu komórkowego odpowiedzi immunologicznej – interferon γ (INF- γ), interleukinę 2 i czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) [3–5].

Ze względu na istotną rolę pomocniczych limfocytów Th w patogenezie nieswoistych zapaleń jelit zdecydowano się na określenie skuteczności stosowania cyklosporyny w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna.

Cyklosporyna w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Pacjenci z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wymagają hospitalizacji i dożylnego leczenia kortykosteroidami. Terapia kortykosteroidami podawanymi dożylnie jest skuteczna u około 60% chorych, a pacjenci oporni na leczenie kortykosteroidami zwykle wymagają leczenia operacyjnego [6]. Okazuje się, że zastosowanie cyklosporyny dożylnie u pacjentów ze steroidoopornym ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powoduje szybką indukcję remisji, co pozwala na uniknięcie pilnego leczenia operacyjnego [7].

Dotychczas przeprowadzono cztery randomizowane badania z grupą kontrolną dotyczące dożylnego podania cyklosporyny u pacjentów z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Lichtiger et al. przeprowadzili randomizowane badanie u 20 chorych z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, których stan kliniczny nie poprawiał się, mimo dożylnego stosowania kortykosteroidów w dawce dobowej 300 mg hydrokortyzonu przez 7 dni [8]. Spośród tych chorych, 11 otrzymywało cyklosporynę w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 4 mg/kg m.c./dobę do 14 dni, a 9 otrzymywało placebo dożylnie do 14 dni. Wszyscy pacjenci otrzymywali ponadto nadal 300 mg hydrokortyzonu dożylnie w ciągu doby oraz wlewki doodbytnicze z hydrokortyzonu. Odpowiedź na leczenie cyklosporyną podawaną dożylnie była mierzona według numerycznej skali objawów od 0 do 21 punktów (Lichtiger Clinical Activity Index). Skala ta oceniała następujące wskaźniki: liczbę stolców w ciągu dnia, liczbę stolców w nocy, częstość występowania krwi w stolcu,

nietrzymanie stolca, bóle brzucha, ogólne samopoczucie, tkliwość uciskową jamy brzusznej i potrzebę stosowania leków przeciwbiegunkowych. Do badania zostali zakwalifikowani pacjenci z 10 i więcej punktami według Lichtiger Clinical Activity Index. Wskaźnikiem prawidłowej reakcji na terapię był wynik poniżej 10 punktów utrzymujący się przez 2 kolejne dni. U tych pacjentów przerywano leczenie dożylnie, a stosowano prednizon doustnie w dawce 60 mg/dobę i/albo cyklosporynę doustnie w dawce 6–8 mg/kg m.c./dobę, albo doustnie *placebo*. Gdy odpowiedź na tak zmienioną terapię utrzymywała się przez 2 kolejne dni, pacjent był wypisywany ze szpitala, z zaleceniem kontynuowania terapii. Chorzy, u których liczba punktów nie spadła poniżej 10 przez 2 dni, mimo 14 dni leczenia, albo których stan zdrowia się pogorszył, byli uważani za opornych na leczenie. U 9 spośród 11 pacjentów leczonych cyklosporyną i hydrokortyzonem dożylnie (82%) uzyskano wynik zadowalający – średni wynik numerycznej skali objawów zmniejszył się z 13 do 6 punktów w średnim czasie 7 dni. U 8 z tych pacjentów zastosowano następnie leczenie cyklosporyną doustnie w dawce 8 mg/kg m.c./dobę przez 6 miesięcy. Po sześciu miesiącach 5 z nich (63%) utrzymało remisję. Spośród 2 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli pozytywnie na leczenie cyklosporyną dożylnie, u jednego wystąpiły drgawki typu *grand mal* w ciągu 12 godzin od początku terapii, a stan kliniczny drugiego z nich znacznie się pogorszył po 8 dniach leczenia. Pacjenci ci zostali poddani kolektomii. W grupie otrzymującej *placebo* i hydrokortyzon u żadnego z pacjentów nie wystąpiła pozytywna odpowiedź na terapię (średni wynik numerycznej skali objawów zmniejszył się z 14 do 13 punktów). U 4 chorych wykonano kolektomię z powodu pogorszenia stanu zdrowia, a u pozostałych 5 zastosowano leczenie cyklosporyną dożylnie w dawce 4 mg/kg m.c./dobę. Stan zdrowia tych 5 pacjentów poprawił się; średni wynik numerycznej skali objawów zmniejszył się z 11 do 7 w średnim czasie 7 dni – pacjenci ci otrzymali następnie cyklosporynę doustnie w dawce 8 mg/kg m.c./dobę. Po sześciu miesiącach czterech spośród nich utrzymało remisję.

Badanie Lichtigera et al. wykazało, że terapia cyklosporyną dożylnie jest bardzo skuteczna u pacjentów z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opornego na leczenie kortykosteroidami [8], a wyniki sześciomiesięcznego leczenia cyklosporyną doustnie dowiodły, iż cyklosporyna jest skuteczna w osiągnięciu i utrzymywaniu remisji u pacjentów z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opornego na leczenie kortykosteroidami, którzy początkowo odpowiadają pozytywnie na leczenie cyklosporyną podawaną dożylnie [9].

Svanoni et al. przeprowadzili randomizowane badanie 30 pacjentów z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (według skali True-love) bez poprawy po tygodniowym leczeniu kortykosteroidami dożylnie: 5-ASA lub salazopiryną i antybiotykami. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy po 15 osób. W pierwszej z nich pacjenci otrzymywali cyklosporynę w ciągłym wlewie dożylnym 4 mg/kg m.c./dobę przez 14 dni, a w drugiej cyklosporynę w ciągłym wlewie dożylnym 4 mg/kg m.c./dobę oraz prednizon 1 mg/kg m.c./dobę przez 14 dni. W grupie monoterapii cyklosporyną dożylnie u 10 spośród 15 (67%) pacjentów wystąpiła całkowita remisja, u 3 z 15 (20%) chorych częściowa remisja, a u 2 spośród 15 (13%) pacjentów zostało poddanych pilnej kolektomii. W grupie przyjmującej dożylnie cyklosporynę dożylnie i prednizon u 14 spośród 15 (93%) pacjentów wystąpiła całkowita remisja, a 1 pacjent z 15 (7%) został poddany pilnej kolektomii. Badanie to wykazało, że dożylnie leczenie cyklosporyną wraz z kortykosteroidami jest skuteczniejsze od monoterapii cyklosporyną w osiągnięciu remisji u pacjentów ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [10].

W badaniu D'Heans et al. pacjenci z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego otrzymywali przez 8 dni albo cyklosporynę dożylnie w monoterapii w dobowej dawce 4 mg/kg m.c. (14 osób), albo metyloprednizolon dożylnie w monoterapii w dobowej dawce 40 mg (15 osób). Aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego była oceniana według 21-punktowej skali Lichtiger Clinical Activity Index. Do badania zostali włączeni pacjenci o aktywności choroby co najmniej 10 punktów. Spadek liczby punktów poniżej 10 w 7 i 8 dniu leczenia traktowano jako prawidłową odpowiedź na terapię. Po 8 dniach 8 z 15 pacjentów (53%) otrzymujących metyloprednizolon dożylnie i 9 z 14 pacjentów (64%) otrzymujących cyklosporynę dożylnie odpowiedziało korzystnie na terapię. U tych pacjentów stosowano następnie cyklosporynę doustnie przez 3 miesiące w dawce dobowej 8 mg/kg m.c. lub metyloprednizolon doustnie (32 mg/dobę przez pierwsze 3 tygodnie, a następnie zmniejszono dawkę o 4 mg tygodniowo do całkowitego odstawienia) wraz z azatiopryną doustnie w dobowej dawce 2–2,5 mg/kg m.c. Po 3 miesiącach pacjenci otrzymywali azatioprynę w monoterapii. Po 6 miesiącach 8 z 9 pacjentów (89%), a po 12 miesiącach 7 spośród 9 pacjentów (78%) początkowo leczonych cyklosporyną utrzymało remisję, stosując azatioprynę w monoterapii. W grupie pacjentów, którzy zareagowali początkowo na leczenie kortykosteroidami, po 6 miesiącach 4 z 8 (50%), a po 12 miesiącach 3 z 8 pacjentów (37%) utrzymało remisję. Należy podkreślić,

że w tej grupie tylko 3 z 8 chorych otrzymywało dodatkowo azatioprynę.

Badanie to wykazało, że cyklosporyna jest skutecznym lekiem alternatywnym w stosunku do kortykosteroidów w leczeniu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [11].

Van Assche et al. porównywali leczenie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego cyklosporyną podawaną dożylnie w dawce dobowej 4 mg/kg m.c. i 2 mg/kg m.c. u 70 pacjentów, którzy zostali podzieleni na dwie grupy 35-osobowe. Skuteczność leczenia oceniano stosując 21-punktową skalę Lichtiger Clinical Activity Index. Do badania zostali zakwalifikowani pacjenci o aktywności choroby co najmniej 10 punktów. Prawidłową reakcją na leczenie zdefiniowano jako spadek liczby punktów poniżej 10, z co najmniej 3-punktową różnicą w porównaniu z wartościami punktowymi przed zastosowaniem terapii cyklosporyną.

Po 8 dniach 29 z 35 pacjentów (83%) otrzymujących cyklosporynę w dawce dobowej 2 mg/kg m.c. i 28 z 34 pacjentów (82%) otrzymujących cyklosporynę w dawce dobowej 4 mg/kg m.c. zareagowało na leczenie.

Badanie to wykazało, że cyklosporyna stosowana dożylnie w dawce 2 mg/kg m.c./dobę wydaje się tak samo skuteczna jak cyklosporyna stosowana dożylnie w dawce 4 mg/kg m.c./dobę. Należy pokreślić, że toksyczność cyklosporyny zależy od dawki, dawka mniejsza może więc zwiększyć bezpieczeństwo leczenia cyklosporyną wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [12].

Ostatnie badania doświadczalne wykazały, że cyklosporyna i pochodne witaminy D wykazują synergiczny efekt hamujący proliferację limfocytów T wyizolowanych od pacjentów z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wykazano znaczne hamowanie proliferacji limfocytów T po zastosowaniu najmniejszych dawek cyklosporyny (1ng/ml) i najniższego stężenia analogu witaminy D (0,1 nM) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przy braku hamowania w grupie kontrolnej złożonej z osób zdrowych. Wyniki te wskazują na możliwość zastosowania w przyszłości nowego modelu terapeutycznego pozwalającego na zmniejszenie dawki cyklosporyny, a tym samym jej toksyczności [13].

Rowe et al. w badaniu grupy 36 pacjentów z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opornego na leczenie steroidami otrzymujących cyklosporynę stwierdzili, że znacznie obniżony poziom krwinek białych pałeczkowatych w surowicy pacjenta jest czynnikiem zwiastującym dodatnią reakcją na terapię cyklosporyną [14].

Niektórzy autorzy wskazują również na konieczność wykonania u pacjentów ze steroido-

opnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, przed zastosowaniem terapii cyklosporyną, biopsji rektalnej w celu wykluczenia infekcji wirusem cytomegalii. Vega et al. wykazali, że zakażenie wirusem cytomegalii może odgrywać istotną rolę w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opornego na leczenie steroidami, a wyeliminowanie wirusa cytomegalii z błony śluzowej okrężnicy może doprowadzić do indukcji remisji u tych pacjentów [15]. Cottone et al. również wykazali, że zakażenie wirusem cytomegalii występuje często u pacjentów z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opornego na leczenie steroidami. Zalecają wykonanie biopsji błony śluzowej odbytnicy w celu wykluczenia infekcji wirusem cytomegalii przed zastosowaniem terapii cyklosporyną [16].

Z przeprowadzonych badań wynika, że cyklosporyna stosowana dożylnie jest skuteczna w szybkim osiągnięciu remisji u pacjentów z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Po osiągnięciu remisji pacjenci powinni otrzymywać cyklosporynę doustnie wraz z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.

Cyklosporyna w leczeniu choroby Crohna

Dotychczas opublikowano wyniki czterech randomizowanych badań przeprowadzonych na grupie kontrolnej, dotyczących stosowania cyklosporyny doustnie w leczeniu choroby Crohna. Spośród tych badań tylko jedno z nich wykazało skuteczność tego leku stosowanego w dawce większej niż 5 mg/kg m.c./dobę. Pozostałe trzy badania wykazały, że małe dawki cyklosporyny podawanej doustnie (5 mg/kg m.c./dobę) nie są skuteczne w leczeniu przewlekłej aktywnej choroby Crohna ani w utrzymaniu remisji.

W pierwszym badaniu 71 pacjentów z chorobą Crohna oporną na leczenie kortykosteroidami otrzymywało doustnie cyklosporynę w dawce 5–7,5 mg/kg m.c./dobę przez 3 miesiące albo *placebo* doustnie przez taki sam okres. Po 3 miesiącach 22 z 37 pacjentów (59%) otrzymujących cyklosporynę zareagowało na leczenie, a w grupie otrzymującej *placebo* na leczenie zareagowało 11 spośród 34 pacjentów (32%) [17].

W drugim badaniu 305 pacjentów z aktywną zapalną postacią choroby Crohna otrzymywało wraz z dotychczasową terapią cyklosporynę doustnie w dawce 5 mg/kg m.c./dobę lub *placebo*. Stan zdrowia pacjentów był oceniany według Crohn's Disease Activity Index (CDAI) – oceniano liczbę stolców płynnych lub bardzo miękkich, ból brz-

cha, ogólne samopoczucie, pozajelitowe objawy choroby Crohna, obecność guza w jamie brzusznej, hematokryt, masę ciała oraz konieczność stosowania opiatów w celu leczenia biegunki. Jako pogorszenie stanu zdrowia pacjenta przyjęto 100-punktowy wzrost CDAI w stosunku do wartości wyjściowej. Po 18 miesiącach leczenia u 52% pacjentów stosujących *placebo* i u 60% pacjentów stosujących cyklosporynę doustnie wystąpiło pogorszenie stanu zdrowia. Średni czas pogorszenia stanu zdrowia wyniósł 492 dni w grupie stosującej *placebo* i 338 dni w grupie stosującej cyklosporynę. Dodatek małych dawek cyklosporyny do tradycyjnego leczenia choroby Crohna nie poprawił w badanej grupie stanu zdrowia pacjentów ani nie zmniejszył wymagań stosowania dodatkowych form leczenia [18].

W trzecim badaniu 146 pacjentów z aktywną chorobą Crohna wymagających leczenia kortykosteroidami i/lub azatiopryną otrzymywało dodatkowo cyklosporynę doustnie w dawce 5 mg/kg m.c./dobę lub *placebo*. Po 3 miesiącach leczenia zaobserwowano poprawę u 43% pacjentów w grupie otrzymującej *placebo* i u 36% w grupie otrzymującej cyklosporynę doustnie [19].

W czwartym badaniu 182 pacjentów otrzymywało cyklosporynę doustnie w dawce 5 mg/kg m.c./dobę lub *placebo* przez 12 miesięcy. Wszyscy pacjenci otrzymywali prednizon w dawce 10 mg/dobę co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem badania. Pacjenci zostali podzieleni według CDAI na 2 grupy – z niską aktywnością choroby Crohna (CDAI < 200) i z wysoką aktywnością choroby Crohna (CDAI > 200). Pacjenci z niską aktywnością choroby Crohna otrzymywali kortykosteroidy w dawce jak przed rozpoczęciem badania, a pacjenci z wysoką aktywnością choroby Crohna otrzymywali początkowo prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./dobę. Następnie dobową dawkę steroidów była stopniowo zmniejszana do 5 mg/dobę. Po 4 miesiącach leczenia całkowita remisja wystąpiła u 27% w grupie otrzymującej *placebo* i 35% w grupie otrzymującej cyklosporynę. Po 12 miesiącach leczenia 20% pacjentów w obu grupach pozostało w remisji (CDAI < 150). Badanie to wykazało, że długotrwałe leczenie przewlekłej aktywnej choroby Crohna z zastosowaniem cyklosporyny i małych dawek steroidów nie jest bardziej skuteczne niż stosowanie małych dawek steroidów w monoterapii [20].

Przeprowadzono ponadto liczne nierandomizowane badania bez grupy kontrolnej z zastosowaniem dużych dawek cyklosporyny podawanej doustnie w leczeniu choroby Crohna.

Hanauer et al. podawali pięciu chorym na chorobę Crohna z przetokami cyklosporynę doustnie w dawce 4 mg/kg m.c./dobę od 6 do 10 dni, a na-

stępnie cyklosporynę doustnie w dawce dobowej 8 mg/kg m.c. Pacjenci nie reagowali na dotychczasowe leczenie antybiotykami, steroidami, azatiopryną lub 6-merkaptopuryną, leczenie chirurgiczne i całkowite żywienie pozajelitowe. W sumie u wszystkich pacjentów występowało 12 przetok: 5 przetok jelitowo-pochwowych, 3 przetoki okołodbytnicze, 3 przetoki jelitowo-skinne i 1 przetoka jelitowo-pęcherzowa. U wszystkich pacjentów po podaniu cyklosporyny doustnie wystąpiło zmniejszenie drenażu przetok, ograniczenie zapalenia wokół przetok oraz poprawa stanu ogólnego. Terapia cyklosporyną podawaną doustnie była kontynuowana średnio przez 6 miesięcy. Objawy nasiliły się w przypadku dwóch przetok okołodbytniczych po 3 tygodniach i 7 miesiącach, dwóch przetok jelitowo-pochwowych po 1 i 2 miesiącach oraz w przypadku jednej przetoki jelitowo-skinnej po prawie 3 miesiącach. Nie zanotowano poważniejszych działań ubocznych, z wyjątkiem jednego przypadku tętniaka grzybiczego po 7 miesiącach leczenia [21].

Egan et al. przeprowadzili analizę retrospektywną 18 pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni początkowo cyklosporyną doustnie w dobowej dawce 4 mg/kg m.c. Wśród 18 pacjentów, u 9 występowała zapalna postać choroby Crohna, a u pozostałych 9 choroba Crohna z przetokami. Spośród 9 chorych z zapalną postacią choroby Crohna leczonych cyklosporyną doustnie tylko u 4 wystąpiła częściowa poprawa, czyli zmniejszenie się częstości wypróżnień i bólów brzucha, a u pozostałych 5 nie zanotowano poprawy. W grupie pacjentów z przetokami u 7 spośród 9 leczonych cyklosporyną doustnie wystąpiła częściowa reakcja na leczenie w postaci zmniejszenia się rozmiaru i drenażu przetok, a u 2 pacjentów nie odnotowano poprawy. Następnie wszyscy chorzy z zapalną postacią choroby Crohna, którzy zareagowali na leczenie cyklosporyną doustnie oraz 6 z 7 pacjentów z chorobą Crohna z obecnością przetok, którzy zareagowali na leczenie cyklosporyną doustnie oraz 1 pacjent z przetokami bez reakcji na cyklosporynę doustnie otrzymywali cyklosporynę doustnie. Pacjenci z zapalną chorobą Crohna otrzymywali cyklosporynę doustnie średnio przez 10,5 tygodnia (dawka początkowa 5,5 mg/kg m.c./dobę, dawka końcowa 8 mg/kg m.c./dobę). Pacjenci z chorobą Crohna z przetokami otrzymywali cyklosporynę doustnie średnio przez 6 tygodni (dawka początkowa 3,8 mg/kg m.c./dobę, dawka końcowa 5 mg/kg m.c./dobę). Podczas terapii cyklosporyną stosowaną doustnie wszyscy 4 pacjenci z zapalną postacią choroby Crohna oraz 5 spośród 7 chorych z chorobą Crohna z obecnością przetok utrzymało remisję. Po odstawieniu cyklosporyny stosowanej doustnie,

u wszystkich 4 pacjentów z zapalną postacią choroby Crohna i u 5 pacjentów z chorobą Crohna z obecnością przetok wystąpił nawrót dolegliwości w ciągu miesiąca, mimo terapii azatiopryną lub 6-merkaptopuryną 1–17 tygodni. Jedynie 2 pacjentów z chorobą Crohna z przetokami utrzymało remisję przez 9 i 24 miesiące po odstawieniu cyklosporyny doustnie. Pacjenci ci otrzymywali wraz z cyklosporyną azatioprynę odpowiednio 17 i 23 tygodnie. To badanie wykazało, że terapia cyklosporyną dożylnie wydaje się korzystnie wpływać zarówno na postać zapalną choroby Crohna, jak i powikłaną przetokami. Nawrót dolegliwości po zaprzestaniu terapii cyklosporyną wynika prawdopodobnie ze zbyt krótkiego okresu stosowania wolno działającej azatiopryny lub 6-merkaptopuryny [22].

W innym badaniu Gurudu et al. wykazali skuteczność dożylnie podawanej cyklosporyny zarówno w ciężkim rzucie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jak i w chorobie Crohna. Wszyscy pacjenci z chorobą Crohna (6 osób), którzy otrzymywali cyklosporynę dożylnie średnio przez 11 dni w dobowej dawce 4 mg/kg m.c. zareagowali na leczenie. Po przejściu na cyklosporynę stosowaną doustnie w dobowej dawce 8 mg/kg m.c. jedynie 2 osoby utrzymały remisję. Badanie to wykazało, że cyklosporyna stosowana doustnie nie jest skuteczna w utrzymaniu remisji w chorobie Crohna [23].

Dotychczasowe randomizowane badania nie wykazały skuteczności małych dawek doustnie stosowanej cyklosporyny w leczeniu choroby Crohna (dawka mniejsza niż 5 mg/kg m.c./dobę). Liczne badania nierandomizowane wykazały skuteczność dożylnie podawanej cyklosporyny w leczeniu choroby Crohna powikłanej ciężkimi przetokami. Z dotychczas przeprowadzonych badań z zastosowaniem cyklosporyny w leczeniu choroby Crohna wynika, że powinna być stosowana w wyjątkowych przypadkach pacjentów z ciężkimi przetokami okołodbytniczymi i skórnymi [24].

Działania uboczne cyklosporyny

Do głównych działań ubocznych cyklosporyny zalicza się: nefrotoksyczność, nadciśnienie tętnicze, hepatotoksyczność, cukrzycę, zakażenie oportunistyczne i neurotoksyczność. Najczęstszymi neurologicznymi skutkami ubocznymi cyklosporyny są parestezje i drżenia, występujące u około 35% pacjentów. Do czynników ryzyka wystąpienia drgawek u pacjentów leczonych cyklosporyną należą: hipocholesterolemia, hipomagnezemia i nadciśnienie. Należy podkreślić też, że u chorych na chorobę Crohna częściej mogą wy-

stępować napady drgawek, niezależnie od dawki cyklosporyny, gdyż w tej chorobie występują objawy zespołu złego wchłaniania [25].

Do jednych z bardziej istotnych toksycznych działań ubocznych cyklosporyny należy nefropatia. U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi i bez współistniejącej niewydolności nerek istnieje 20% ryzyko wystąpienia nefropatii, jeśli są leczeni dużymi dawkami cyklosporyny podawanej doustnie. Nefropatia ta charakteryzuje się ogniskowym włóknieniem śródmiąższowym, atrofią cewkową i zmianami w obrębie tętniczek nerkowych. Ryzyko wystąpienia nefropatii można zmniejszyć, stosując cyklosporynę doustnie w dawce nie większej niż 5 mg/kg m.c. Należy również unikać wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy powyżej 30% wartości wyjściowej przez odpowiedni dobór dawki i monitorowanie stężenia leku w surowicy [26].

Spośród 111 pacjentów leczonych cyklosporyną dożylnie w dawce dobowej 4 mg/kg m.c. z powodu nieswoistych zapaleń jelit, najczęstszymi objawami toksycznymi były parestezje, nadciśnienie i hipomagnezemia w ponad 40% przypadków, niewydolność nerek oraz zakażenie w 20% przypadków. U 3% pacjentów wystąpiły drgawki, u 2% zgon, a u 1% reakcja anafilaktyczna. Większość zakażeń miało łagodny przebieg. Spośród ciężkich infekcji zanotowano przypadek zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii*, 3 przypadki bakteryjnego zapalenia płuc oraz 3 przypadki posocznicy związanej z cewnikiem [27].

W innych badaniach u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit stosujących cyklosporynę obserwowano: zapalenie jelita czczego, perforację okrężnicy, napady drgawkowe dużego stopnia, nadciśnienie tętnicze, parestezje [28], opryszczkowe zapalenie przełyku, perforację okrężnicy, bóle stawów [29], a także zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, bakteryjne ropnie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, ostre zapalenie jelita czczego [30].

Do innych objawów toksycznych wywołanych przez cyklosporynę należy zaliczyć: porażenie mięśni oka, oczopląs, ataksję [31], ropień płuc wywołany przez *Nocardia asteroides* [32] i zapalenie płuc na tle nadwrażliwości na cyklosporynę [33].

Podsumowanie

Pacjenci z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego po początkowym nieskutecznym leczeniu kortykosteroidami powinni otrzymać cyklosporynę dożylnie w dawce 2–4 mg/kg m.c./dobę przez okres 7–10 dni. Stężenie cyklosporyny w surowicy powinno wynosić

150–250 ng/ml, gdy dawka leku wynosi 2 mg/kg m.c./dobę, a 300–350 ng/ml przy dawce 4 mg/kg m.c./dobę. Jeżeli stwierdza się poprawę, cyklosporyna podawana dożylnie powinna być zastąpiona cyklosporyną stosowaną doustnie w dawce 8 mg/kg m.c./dobę z jednoczesnym podaniem azatiopryny w dawce 2–2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryny w dawce 1–1,5 mg/kg m.c./dobę. Preparaty cyklosporyny w postaci mikroemulsji, charakteryzują się lepszą biodostępnością niż standardowe preparaty cyklosporyny w tabletkach, ponieważ wchłanianie cyklosporyny w postaci mikroemulsji nie zależy od obecności żółci, pożywienia ani od integralności błony śluzowej jelit [34]. Po upływie miesiąca powinno nastąpić stopniowe zmniejszenie dawki prednizonu z 40–60 mg/dobę do 20 mg/dobę, którą należy stosować przez 2–3 miesiące. Terapia cyklosporyną podawaną doustnie powinna trwać 3–4 miesiące, a w 7 dni po zakończeniu terapii należy stopniowo zmniejszać dawkę prednizonu z 20 mg/dobę do 0 mg/dobę w ciągu

4–8 tygodni. W razie nawrotu choroby w każdym etapie leczenia, pacjent winien być poddany leczeniu operacyjnemu [35]. U chorego leczonego cyklosporyną zaleca się profilaktyczne podawanie kotrimoksazolu w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis carinii* [36, 37]. Należy podkreślić, że cyklosporyna i stosowane wraz z nią azatiopryna lub 6-merkaptopuryna pozwalają większości pacjentów z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, opornego na leczenie steroidami, na uniknięcie konieczności pilnego leczenia operacyjnego, co pozwala na właściwe przygotowanie pacjenta do planowego zabiegu [38].

Skuteczność cyklosporyny w leczeniu choroby Crohna jest niewielka i dyskusyjna. Wyjątek mogą stanowić pacjenci z chorobą Crohna powikłaną ciężkimi przetokami. Stosowanie dużych dawek cyklosporyny dożylnie w leczeniu choroby Crohna wymaga przeprowadzenia dalszych badań randomizowanych na dużej liczbie pacjentów.

Piśmiennictwo

- [1] Rang H. P., Dale M. M., Ritter J.M.: W: Farmakologia kliniczna. Red. Wielosz M. Lublin 2001, 234–235.
- [2] Hardman J. G., Limbird L. E., Molinoff P. B., Ruddon R. W., Goodman G. A.: The pharmacological basis of therapeutics. The McGraw-Hill Companies Inc., New York, St Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto, 1996, IX Ed., 1297–1299
- [3] Konturek S. J.: Gastroenterologia i hepatologia kliniczna. PZWL. Warszawa 2001, 386.
- [4] Shanahan F.: Crohn's disease. Lancet 2002, 359, 62–69.
- [5] Ghosh S., Shand A., Ferguson A.: Ulcerative colitis. BMJ 2000, 320, 1119–1123.
- [6] Chiba T., Orii S., Shitomi T., Sannohe I., Inomata M., Saito S., Suzuki K.: Effects of cyclosporine in steroid-refractory severe acute ulcerative colitis. J. Clin. Gastroenterol. 2002, 34, 101–102.
- [7] Sartor R. B.: Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease. N. Engl. J. Med. 1994, 330, 1897–1898.
- [8] Lichtiger S., Present D. H., Kornbluth A., Gellernt I., Bauer J., Galler G., Michelassi F., Hanauer S.: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N. Engl. J. Med. 1994, 330, 1841–1845.
- [9] Kornbluth A., Lichtiger S., Present D., Hanauer S.: Long-term results of oral cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis: a double blind, randomized, multi center trial. Gastroenterology 1994, 106, A714.
- [10] Svanoni F., Bonassi U., Bagnolo F., Caporuscio S.: Effectiveness of cyclosporine A (CsA) in the treatment of active refractory ulcerative colitis (UC). Gastroenterology 1998, 114, A1096.
- [11] D'Haens G., Lemmens L., Geboes K., Vandeputte L., Van Acker F., Mortelmans L., Peeters M., Vermeire S., Penninx F., Nevens F., Hiele M., Rutgeerts P.: Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. Gastroenterology 2001, 120, 1323–1329.
- [12] Van Assche G., D'Haens G., Noman M., Hiele M., Asnong K., Swijsen C., Arts J., Rutgeerts P.: Randomized double blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg IV cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2002, 122, A668.
- [13] Stio M., Treves C., Celli A., Tarantino O., d'Albasio G., Bonanomi A. G.: Synergistic inhibitory effect of cyclosporin A and vitamin D derivatives on T-lymphocyte proliferation in active ulcerative colitis. Am. J. Gastroenterol. 2002, 97, 679–689.
- [14] Rowe F. A., Walker J. H., Karp L. C., Vasiliauskas E. A., Plevy S. E., Targan S. R.: Factors predictive of response to cyclosporine treatment for severe, steroid-resistant ulcerative colitis. Am. J. Gastroenterol. 2000, 95, 2000–2008.
- [15] Vega R., Bertran X., Menacho M., Domenech E., De Vega V. M., Hombrados M., Cabre E., Ojanguren I., Gassull M. A.: Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol. 1999, 94, 1053–1056.
- [16] Cottone M., Pietrosi G., Martorana G., Casa A., Pecoraro G., Oliva L., Orlando A., Rosselli M., Rizzo A., Pagliaro L.: Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. Am. J. Gastroenterol. 2001, 96, 773–775.

- [17] Brynskov J., Freund L., Rasmussen S. N., Lauritsen K., de Muckadell O. S., Williams N., MacDonald A. S., Tanton R., Molina F., Campanini M. C., Bianchi P., Ranzi T., Quarto di Palo F., Malchov-Moller A., Thomsen O. O., Tage-Jensen U., Binder V., Riis P.: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 1989, 321, 845–850.
- [18] Feagan B. G., McDonald J., Rochon J., Laupacis A., Fedorak R. N., Kinnear D., Saibil F., Groll A., Archambault A., Gillies R., Valberg B., Irvine E. J.: Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 1994, 6, 499–505.
- [19] Sandborn W. J.: Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease: definitive answers and remaining questions. *Gastroenterology* 1995, 109, 1001–1003.
- [20] Stange E. F., Modigliani R., Pena A. S., Wood A. J., Feutren G., Smith P. R.: European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. *Gastroenterology* 1995, 109, 774–782.
- [21] Hanauer S. B., Smith M. B.: Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporin A. *Am. J. Gastroenterol.* 1993, 88, 646–649.
- [22] Egan L. J., Sandborn W. J., Tremaine W. J.: Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am. J. Gastroenterol.* 1998, 93, 442–448.
- [23] Gurudu S. R., Griffel L. H., Gialanella R. J., Das K. M.: Cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. Short-term and long-term results. *J. Clin. Gastroenterol.* 1999, 29, 151–154.
- [24] Podolsky D.K.: Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347, 417–429.
- [25] Rosencrantz R., Moon A., Rayens H., Spivak W.: Cyclosporine-induced neurotoxicity during treatment of Crohn's disease: lack of correlation with previously reported risk factors. *Am. J. Gastroenterol.* 2001, 96, 2278–2282.
- [26] Feutren G., Mihatsch M. J.: Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326, 1654–1660.
- [27] Sternthal M., George J., Kornbluth A., Lichtiger S., Present D.: Toxicity associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Gastroenterology* 1996, 110, A1019.
- [28] Stein R., Cohen R., Hanauer S.: Complications during cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1997, 112, A1096.
- [29] Kozarek R., Bedard C., Patterson D., Justus P., Sandford R., Greene M., Gelfand M., Bredfeldt J., Brentnall T., Putnam W., Silverman B., Brandaur J., Hinds J., Taubman G., Wagner K., Takell M.: Cyclosporin (Cy) use in the pre-colectomy chronic ulcerative colitis (CUC) pt in the Pacific Northwest. *Gastroenterology* 1994, 106, A715.
- [30] Baert F., Hanauer S.: CyA in severe steroid-resistant UC: long term results of therapy. *Gastroenterology* 1994, 106, A648.
- [31] Porges Y., Blumen S., Fireman Z., Sternberg A., Zamir D.: Cyclosporine-induced optic neuropathy, ophthalmoplegia, and nystagmus in a patient with Crohn disease. *Am. J. Ophthalmol.* 1998, 126, 607–609.
- [32] Stack W. A., Richardson P. D., Logan R. P. H., Mahida Y. R., Hawkey Ch. J.: *Nocardia asteroides* lung abscess in acute ulcerative colitis treated with cyclosporine. *Am. J. Gastroenterol.* 2001, 96, 2255–2256.
- [33] Roelofs P. M., Klinkhamer P. J., Gooszen H. C.: Hypersensitivity pneumonitis probably caused by cyclosporine. A case report. *Respir Med.* 1998, 92, 1368–1370.
- [34] Latteri M., Angeloni G., Silveri N. G., Manna R., Gasbarrini G., Navarra P.: Pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Pharmacokinet.* 2001, 40, 473–483.
- [35] Loftus C. G., Loftus Jr E. V., Sandborn W. J.: Cyclosporin for refractory ulcerative colitis. *Gut* 2003, 52, 172–173.
- [36] Farrell R. J., Peppercorn M. A.: Ulcerative colitis. *Lancet* 2002, 359, 331–340.
- [37] Quan V. A., Saunders B. P., Hics B. H., Sladen G. E.: Cyclosporin treatment for ulcerative colitis complicated by fatal *Pneumocystis carinii* pneumonia. *BMJ* 1997, 314, 363–364.
- [38] Cohen R. D., Stein R., Hanauer B.: Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am. J. Gastroenterol.* 1999, 94, 1587–1592.

Adres do korespondencji:

Wojciech Błóński
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM
ul. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław
e-mail: blonskiw@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.05.2003 r.
Po recenzji: 5.08.2003 r.
Zaakceptowano do druku: 5.08.2003 r.

Received: 14.05.2003
Revised: 5.08.2003
Accepted: 5.08.2003