

© Р.О. Зограб'ян, 2009

УДК: 616-033.3:615.37

Р.О. ЗОГРАБ'ЯН
ZOGRABIAN R.O.

**ВПЛИВ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МОФЕТИЛУ
МІКОФЕНОЛАТА (ММФ, СЕЛСЕПТУ) НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ
ТА ВИЖИВАННЯ НИРКОВИХ АЛОТРАНСПЛАНТАТІВ**
*IMPACT OF IMMUNOSUPPRESSION WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL ON FUNCTION AND SURVIVAL
OF KIDNEY ALLOGRAFTS*

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, Київ

Ключові слова: трансплантація нирки, імуносупресивна терапія, результати.

Резюме. Проведен ретроспективний порівняльний аналіз двох схем 3-х компонентної імуносупресивної терапії: сандиммун неорал/селсепт/преднізолон і сандиммун неорал/азатиоприн/преднізолон. Установлено, що перша схема більш ефективно предупреджує виникнення кризов острого відторгнення ниркового алотрансплантата. Довготривале, більш ніж 12 місяців, застосування селсепта значно зменшує частоту розвитку хронічної дисфункції ниркового алотрансплантата, покращує функціональні показники, а також 3-х і 5-літню виживаність ниркових алотрансплантатів. Висока ефективність, безпека і фармакодинамічні переваги дозволяють вважати мофетилу

мікофенолат (селсепт) препаратом вибору в складі 3-компонентної імуносупресивної терапії при алотрансплантації нирки.

Summary. The retrospective comparative study of two tripple drug immunosuppressive protocols: sandimmune neoral/cellcept/prednisolone and sandimmune neoral/azathioprine/prednisolone has been carried out. The first protocol proved to be more effective in prevention of renal allograft acute rejection episodes. Prolonged for more than 12 months cellcept therapy reduces significantly the incidence of chronic renal allograft dysfunction, improves renal function as well as 3 and 5 years allograft survival. High efficacy, safety and pharmacodynamic advantages of MMF (cellcept) make it the medicine of choice for 3-component immunosuppressive therapy in kidney transplantation.

Вступ. За останні два десятиріччя трансплантація нирок досягла значних успіхів, перетворившись з експериментальної операції на метод вибору у лікуванні хворих з термінальною нирковою недостатністю. Однак попередження відторгнення залишається актуальною проблемою сучасної трансплантології оскільки як гостра, так і хронічна його форми нерідко стають причиною втрати ниркового алотрансплантату (НАТ). Так, дослідження останніх років показали, що виникнення епізоду гострого відторгнення (ГВ) є головним фактором ризику роз-

витку хронічного відторгнення і відповідно зниження довготривалого виживання НАТ (1,2,3). Незважаючи на використання таких сильнодіючих імуносупресантів як циклоспорин А, преднізолон і азатиоприн (Аз) приблизно у половині реципієнтів НАТ розвивається хоча б один криз гострого відторгнення на протязі перших 6 місяців після трансплантації (4).

З 1998 року в розпорядженні трансплантологів України з'явився новий імуносупресивний препарат - мофетилу мікофенолат (ММФ, селсепт). Препарат є інгібітором синтезу гуанінових нуклеотидів і за рахунок цього блокує проліферацію Т та В лімфоцитів, продукцію антитіл та генерацію цитотоксичних Т-клітин.

Зограб'ян Рубен Овакимович
тел: (044) 408-60-33

Якщо в літературі достатньо широко представлені дані про вплив ММФ на частоту виникнення епізодів гострого відторгнення, то дані про вплив його на віддалені результати алотрансплантації нирки (АТН) обмежені.

Метою представленої роботи стало вивчення впливу цього препарату не тільки на найближчі, але й на більш віддалені результати АТН, а саме: частоту розвитку гострого і хронічного відторгнення, функціональні показники та виживання алотрансплантованих нирок.

Матеріали та методи дослідження. З вересня 1998 року по травень 2003 року в відділенні трансплантації нирки Інституту хірургії та трансплантології АМН України в якості стандартного протоколу імуносупресії у 43 реципієнтів НАТ застосовувалась 3-х компонентна схема, яка включала сандимун-неорал, селсепт та метілпреднізолон. Неорал призначали в стартовій дозі 8 мг/кг маси тіла з наступною її корекцією для досягнення цільової мінімальної концентрації препарату в крові 150-250 нг/мл, або 2-х годинної концентрації 1300-1700 нг/мл. Селсепт призначали в добовій дозі 2 г. У 3-х хворих під час гострої кризи відторгнення дозу селсепту підвищували до 3,0 г/добу впродовж 4-х тижнів. У 12 реципієнтів через 6 місяців після операції селсепт був замінений на Аз в дозі 1,5 мг/кг маси тіла. У решти хворих прийом препарату продовжувався 12 та більше місяців.

Метілпреднізолон призначали у дозі 1,5-2,0 мг/кг маси тіла з подальшим зниженням до 20 мг на добу к кінцю другого тижня після операції. При виникненні кризів ГВ призначали пульс-терапію метілпреднізолоном по 250-500 мг на добу протягом 3-7 днів.

В якості контролю ретроспективно проаналізовані результати попередніх послідовно виконаних 51 АТН з 3-х компонентною імуносупресивною терапією, що складалася з сандимуну неоралу та стероїдів, які призначалися за той же схемою, що і в досліджуваній групі, але замість селсепту реципієнти отримували Аз в дозі 1,5-2,0 мг на кг маси тіла.

Досліджувана і контрольна групи пацієнтів були порівнювальні по статевих, вікових ознаках, первинному захворюванню нирок, НЛА сумісністю та середньому рівню (передіснуючих) антитіл, ЦМВ-статусу донора і реципієнта перед трансплантацією.

Період спостереження склав 5 років після операції.

Для порівняльної оцінки ефективності та безпечності 2-х схем імуносупресії враховувались частота та важкість епізодів гострого відторгнення, показники функції пересаджених нирок в різних часових точках, виживання ниркових алотрансплантатів на протязі 1, 3-х та 5 років, частота розвитку хронічної дисфункції НАТ, а також частота розвитку ускладнень.

Результати та їх обговорення. На протязі перших 6 місяців після трансплантації нирки епізоди гострого відторгнення спостерігались у 30 % хворих із застосуванням ММФ (13/43) і у 58,8 % хворих контрольної групи, які отримували азатіоприн (таблиця 1). Сумарна доза метилпреднізолону, яка була потрібна для погашення кризів в досліджуваній групі була дещо нижчою ($1,2 \text{ г} \pm 0,06 \text{ г}$), ніж в контрольній ($1,5 \text{ г} \pm 0,07 \text{ г}$). Тяжкі незворотні кризи відторгнення спостерігались у реципієнтів, які отримували ММФ, достовірно рідше, ніж у хворих, які отримували азатіоприн: у 2 з 43 (4,7 %) і у 8 з 51 (15,7 %) відповідно.

Таблиця 1

Характеристика кризів гострого відторгнення НАТ

Показник	Досліджувана група (ММФ), n = 43	Контрольна група (Аз), n = 51
Частота кризів ГВ, n (%)	13 (30,2)	51 (58,8) *
Сумарна доза солу-медрола, г	$1,2 \pm 0,08$	$1,5 \pm 0,07$
Незворотні кризи ГВ, n (%)	2 (4,7)	8 (15,7) *
Повторні кризи ГВ, n (%)	3 (7,0)	11 (21,6) *
Пізнні кризи ГВ, n (%)	2 (4,7)	7 (13,7) *

* - різниця статистично достовірна

Повторні кризи відторгнення достовірно частіше виникали в контрольній групі (11/51 - 21,5 %) в порівнянні з досліджуваною (3/43 - 6,8 %).

Аналіз виживання ниркових трансплантатів на протязі 1 року показав, що в групі хворих, які отримували селсепт воно склало 88,4 % (38/43) і було дещо вищим, ніж в контрольній групі - 76,5 % (38/51), але ця різниця статистично не достовірна. Такі ж розбіжності спостерігаються і між показниками 3-х річного виживання трансплантатів: 74,4 % (32/43) і 58,8 % (30/51) відповідно. П'ятирічне ви-

живання НАТ в досліджуваній групі виявилось значно вище (29/43 - 67,4 %), ніж в контрольній (25/51 - 49 %, $p < 0,05$).

Ми провели також окремий аналіз 3-х та 5-ти річного виживання НАТ в групах хворих, які отримували ММФ на протязі перших 6 місяців с посліду- ючим переходом на Аз (n=12) та більше 12 місяців після операції (n=31). При цьому відмічено, що в першій групі ці показники склали 66,7 % (8/12) і 50 % (6/12) відповідно та були дещо, але несуттєво вищими, ніж в контрольній групі, а в другій групі

вони були достовірно вищими - 77,4 % (24/31) і 74,2 % (23/31) відповідно, ніж в контрольній групі хворих, які отримували з першого дня Аз - 58,8 % (30/51) та 49 % (25/51) відповідно.

Порівняння частоти розвитку хронічної дисфункції НАТ в цих же 3-х групах на протязі 3-х річного спостереження, показало, що в групі хворих, які отримували ММФ на протязі 12 і більше місяців цей показник був дещо нижчим (14,3 % - 4/28), ніж у хворих, які отримували препарат лише 6 місяців (22,2 % - 2/9), і достовірно нижчим, ніж у групі хворих, які отримували Аз (37,8 % - 14/37).

Співставлення показників функції пересащеної нирки по середньому рівню креатинину крові показало, що в кінці 1, 3 і 6 місяців його величина в групах хворих, які отримували селсепт, була дещо нижчою, ніж у хворих на Аз, але ці розбіжності не були вірогідними (таблиця 2). Величини цього показника в більш віддалених часових точках (12, 24, 36 і 60 місяців) у хворих, які отримували селсепт 12 та більше місяців виявились дещо нижчими, ніж у хворих, які отримували цей препарат лише 6 місяців і у хворих на Аз (таблиця 3). Однак статистична вірогідність розбіжностей мала місце між I та III групами лише на часових відмітках 36 та 60 місяців.

Таблиця 2

Рівень креатиніну крові (мкмоль/л) у реципієнтів НАТ в перші 6 місяців

Термін після АТН	Досліджувана група (ММФ) n = 43	Контрольна група (Аз) n = 51
1 місяць	118 ± 6	136 ± 5
3 місяці	127 ± 7	148 ± 6
6 місяців	122 ± 7	144 ± 5

Аналіз частоти розвитку ускладнень показав, що в групі хворих, які отримували селсепт, дещо частіше спостерігались пієлонефрити трансплантованої нирки (14,0 % та 9,8 % відповідно) та активація цитомегаловірусної інфекції (18,6 % та 9,8 % відповідно), але ці розбіжності не були статистично достовірними. Herpes Zoster однаково часто виникав в обох групах (4,7 % і 3,9 % відповідно). Як один з побічних ефектів селсепту у 3-х хворих (7,0 %) відмічалась діарея, яка стала причиною відміни препарату та переведу хворих на азатіоприн через 9, 13 та 18 місяців після операції. Лейкопенія спостерігалась у 4-х пацієнтів досліджуваної та 4-х пацієнтів контрольної груп, мала во всіх випадках транзиторий характер і корегувалась тимчасовим зниженням дози препарату.

Отримані результати свідчать про те, що включення селсепту в 3-х компонентну імуносупресивну терапію замість азатіоприну дозволяє без індукції антилімфоцитарних препаратів значно знизити частоту і важкість кризів гострого відторгнення ниркового алотрансплантату, причому, як ранніх, так і пізніх (після 6 місяців), зменшити при цьому дозу глюкокортикоїдів, які вводяться у вигляді пульс-терапії. Відомо, що кризи гострого відторгнення, особливо пізні, є одним з головних факторів ризику розвитку хронічної дисфункції НАТ внаслідок хронічного відторгнення або хронічної нефропатії трансплантату та втрати пересащеної нирки в віддаленому післятрансплантаційному періоді (5). Вірогідно, цим пояснюється отриманий нами позитивний ефект селсепту на показники функції пересащеної нирки через 3 роки після операції, частоту розвитку хронічного відторгнення та виживання ниркових алотрансплантатів. Слід також зазначити, що цей вплив препарату більш за все виражений у реципієнтів, які отримували його 12 і більше місяців після операції.

Таблиця 3

Рівень креатиніну крові (мкмоль/л) у реципієнтів НАТ протягом 5 років

Термін після АТН	Досліджувана група ММФ >12 місяців n = 31	Досліджувана група ММФ 6 місяців n = 12	Контрольна група (Аз) n = 51
	1	2	
12 місяців	122 ± 8	127 ± 6	141 ± 5
24 місяці	125 ± 5	134 ± 7	148 ± 8
36 місяців	130 ± 7	141 ± 8	164 ± 7 *
60 місяців	134 ± 9	146 ± 11	167 ± 8 *

* - різниця 1-3 статистично достовірна

Аналіз післятрансплантаційних ускладнень виявив лише деяку тенденцію до збільшення випадків виникнення пієлонефритів трансплантованої нирки та цитомегаловірусної інфекції в групах хворих, що отримували селсепт, а побічні реакції на прийом препарату, саме діарея, стали причиною відміни препарату протягом перших двох років після операції лише у 7 % реципієнтів.

Останнім часом в трансплантологічній літературі опубліковано ряд досліджень, результати яких свідчать про важливість вивчення фармакокінетики препарату у кожного пацієнта, досягнення певної концентрації мікофенолової кислоти в крові та отримання певної фармакодинамічної кривої для ефективного попередження відторгнення трансплантованого органа. В цьому плані мофетіла мікофенолат (селсепт) має певні переваги в порівнянні з іншими препаратами мікофенолової кислоти, що робить його препаратом вибору при АТН (6).

Висновки. Таким чином, застосування 3-х компонентної імуносупресивної терапії, яка включає сандимун-неорал, селсепт, метилпреднізолон дозволяє покращити не лише найближчі, але й віддалені результати після алотрансплантації нирки, підвищуючи функціональні показники та виживання пересаджених нирок, знижуючи частоту розвитку хронічної дисфункції НАТ. Довготривале, на термін 12 і більше місяців, призначення селсепту має перевагу перед 6-місячним призначенням препарату з послідуною його заміною азатіоприном оскільки здійснює більш виражений позитивний вплив на віддалені результати АТН. Висока ефективність, безпечність та фармакодинамічні переваги дозволяють вважати мофетіла мікофенолат (селсепт) препаратом вибору в складі 3-х компонентної імуносупресивної терапії при алотрансплантації нирки.

ЛІТЕРАТУРА

1. McLaren A. J. Chronic allograft failure in human renal transplantation. A multivariate risk factor analysis / A. J. McLaren // *Annals of surgery*. - 2000. - V. 232. - N 1. - P. 98 - 103.
2. Sayenko V. Ph. Chronic renal allograft dysfunction: association with acute rejection and posttransplant acute tubular necrosis / V. Ph. Sayenko, Ye. Ya. Baran, R. O. Zograbyan [et al.] // *XIX International congress of the transplantation society*. - 2002. - Abstract 3420.
3. Hariharan S. Impact of first acute rejection episode and severity of rejection on cadaveric renal allograft survival / S. Hariharan, J. W. Alexander, T. J. Schroeder, M. R. First // *Clin. Transplant.* - 1996. - V. 10. - P. 538-541.
4. Warady A. Renal transplantation, chronic dialysis and chronic renal insufficiency in children and adolescents / A. Warady, D. Hebert, E. K. Sullivan [et al.] // *Pediatric nephrology: The 1995 annual report of the North American pediatric renal transplant cooperative study* - 1997. - V. 11. - P. 49-54.
5. Coll E. Lessons from cyclosporine monotherapy in renal transplantation: the impact of acute rejection on long-term allograft outcome / E. Coll, M. Crespo, M. Sole [et al.] // *Transplantation proceedings*. - 2004. - V. 36. - N. 2S. - P. 114S-116S.
6. Filler G. Safety considerations with micophenolate sodium / G. Filler, G. Buffo I. // *Expert Opin. Drug Saf.* - 2007. -V. 6 (4). - P. 445-449.
7. Cattaneo D. Pharmacokinetics of Mycophenolate sodium and comparison with the Mofetil Formulation in Stable Kidney Transplant Recipients / D. Cattaneo, M. Cortinovic, S. Baldelly, A. Bitto [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2007. -V. 2. - P. 1147-1155.