

ИНДИВИДУАЛЕН ПОДХОД ПРИ ИМУНОСУПРЕСИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ СЛЕД БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Е. Паскалев

Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ "Александровска" – София

INDIVIDUAL APPROACH IN IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

E. Paskalev

Department of Nephrology and Kidney Transplantation, University Hospital "Alexandrovka" – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Бъбречната трансплантация е оптимален метод за лечение на хроничната бъбречна недостатъчност. Постигнато е значително удължаване на преживяемостта на присадката и на пациента, дължащо се на напредъка в областта на имунологията и имunosупресивната терапия. Целта на настоящото проучване е да се характеризира индивидуалният подход в имunosупресивното лечение при бъбречнотрансплантираните пациенти. Проучени са 445 бъбречнотрансплантирани пациенти и използваните при тях имunosупресори. Направена е характеристика на всички имunosупресивни комбинации. Имunosупресията се характеризира с приложение на съвременни имunosупресори и техни комбинации с цел намаляване честотата на отхвърляне, удължаване преживяемостта на трансплантата, намаляване на страничните ефекти от имunosупресорите и оптимизиране на имunosупресивните комбинации с цел превенция на развитието на неопластични заболявания. Имunosупресията е представена с голям брой разнообразни комбинации, което стои в основата на осъществяването на индивидуален подход.</p> <p>бъбречна трансплантация, имunosупресия, индивидуален подход</p> <p><i>Доц. д-р Е. Паскалев, д.м.н., Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“, бул. „Св. Георги Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 02 9230 333, e-mail: emilpaskalev@abv.bg</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Kidney transplantation is an optimal treatment of chronic renal failure. There is a significantly prolonged survival of both allograft and patient in result of advances in immunology and immunosuppressive therapy. The goal of the study is to characterize the individual approach in immunosuppressive treatment in renal transplanted patients. We tested 445 renal transplants and their immunosuppressants. A characterization of all immunosuppressive regimens was made. Immunosuppression after kidney transplanation is characterized by use of all contemporary immunosuppressants and their combinations in order to decrease the frequency of rejections, increase allograft survival, reduce side effects, and optimize immunosuppressive regimens for prevention of posttransplant cancers. Immunosuppression is presented with many combinations which is very important for individual approach in immunosuppressive treatment.</p> <p>kidney transplantation, immunosuppression, individual approach</p> <p><i>Assoc. Prof. Emil Paskalev, M. D., Department of Nephrology and Kidney Transplantation, University Hospital "Alexandrovka", 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 333, e-mail: emilpaskalev@abv.bg</i></p>

Увод

Бъбречната трансплантация (БТ) е оптималното лечение на напредналата хронична бъбречна недостатъчност (ХБН). Тя е най-развитата и най-прилаганата органна трансплантация в днешно време. Две трети от органните трансплантации, направени в света за една година, са бъбречни.

Първата успешна БТ в България е направена през 1968 г. на дете, а на възрастен – през 1969 г. Оттогава до днес са направени над 500 трансплантации. Това превърна бъбречната трансплантация в рутинен и широко прилаган органозаместващ метод за оптимално лечение на ХБН. Постигнато е значително удължаване на преживяемостта на присадката и на пациента, дължащо се на напредъка в областта на имунологията и имunosупресивната терапия. Удължената преживяемост, както и имunosупресията с неблагоприятните си ефекти породиха нови и непознати до този момент проблеми. Те изискват необходимите проучвания за тяхното преодоляване и са нови предизвикателства за изследователи и клиницисти. Това наложи да се използва имunosупресия, съобразена с редица особености при всеки един пациент, респ. осъществяване на индивидуален подход в имunosупресивното лечение [5, 6, 7]. Иmunosупресията след БТ е задължителна, за да не се допусне реакция на отхвърляне и да се осигури максимална преживяемост на трансплантата. До 1995 г. са използвани малък брой имunosупресори за поддържаща терапия след БТ. Те се свеждат до преднизолон, азатиоприн и циклоспорин А. След този период се въвеждат и успешно се прилагат доста повече имunosупресори – такролимус, микофенолат, m-TOR инхибитори. Това дава реална възможност на лекувания нефролог за избор и прецизиране на терапията [9, 10]. Клиничният опит значително се разшири, подкрепен от голям брой клинични проучвания. На тази база непрекъснато се обобщават резултатите и се правят съответни изводи. Калциневриновите инхибитори се определят като основно и най-ефективно лечение след БТ, особено при de novo трансплантирани пациенти за превенция на реакция на отхвърляне [3]. Комбинирането на калциневриновите инхибитори с микофенолат и/или m-TOR инхибитори дава възможност за редуция на дозата им и за предотвратяване на тяхната нефротоксичност [1, 2, 8]. Използването на уеднакви терапевтични режими, съобразени с въвеждането на правила за

добра клинична практика, е възможно, но винаги трябва да се има предвид необходимостта от прецизиране и индивидуализиране на лечението при всеки пациент [4].

Целта на настоящото проучване е да се характеризира индивидуалният подход в имunosупресивното лечение при бъбречнотрансплантираните пациенти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването са включени практически всички бъбречнотрансплантирани пациенти, наблюдавани амбулаторно в Клиниката по нефрология и трансплантация в УМБАЛ “Александровска” към момента. Техните основните характеристики са представени в табл. 1.

Таблица 1. Основни характеристики на проучените бъбречнотрансплантирани пациенти

Брой болни, наблюдавани към момента	Съотношение М : Ж	Съотношение жив : трупен донор
445	1.4 : 1	1.1 : 1

Основен момент при бъбречнотрансплантираните пациенти е тяхното наблюдение, което се осъществява периодично и редовно според протокола на Клиниката. Това основно зависи от времето, изминало след бъбречната трансплантация – от ежеседмично след първия месец до един път на четири месеца след третата година от трансплантацията. При наличие на усложнения наблюдението се осъществява по-често в зависимост от тях или се предприема хоспитализация на пациента. Основни моменти в редовния контрол са определяне състоянието на функцията на графта, лабораторен контрол и лекарствен мониторинг. Лекарственият мониторинг засяга имunosупресивните медикаменти. Той се използва за точното им дозиране и за недопускане на нежелани ефекти от тях. Основните групи имunosупресивни медикаменти, които са използвани при бъбречнотрансплантираните пациенти, са кортикостероиди, антипролиферативни средства (микофенолат /мофетил и содиум/ – иновативни и генерични продукти), калциневринови инхибитори (циклоспорин А – Sandimmun Neoral, и такролимус – Prograf), m-TOR инхибитори (сиролимус – Rapamune, и еверолимус – Certican), поликлонални антители (антилимфоцитен и антиtimoцитен глобулин), моноклонални антители (базиликсимаб – Simu-

lect, и даклизумаб – Zenarax). Имуносупресорите са използвани в комбинации. Инициращата имуносупресия е обичайно тройна или четворна (при повишен риск) комбинация. Най-често се комбинират кортикостероид, калциневринов инхибитор и антипролиферативно средство. При наличие на повишен риск се използва и антитяло-базирана иницираща терапия. При поддържащото лечение се намаляват дозите на използваните имуносупресори, както и на техния брой в схемата (особено характерно за кортикостероидите). Включването на m-TOR инхибитори се прилага при отстраняване на калциневриновите инхибитори или по-рано в минимизиращи схеми на лечение. Допълнителни важни принципи на имуносупресивното лечение са съобразяване с възрастта (особено при деца), с основното заболяване, затлъстяване, странични ефекти на медикаментите, непоносимост.

Статистическата обработка е осъществена на персонален компютър с използване на програмите Microsoft Excel и Microsoft Word.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Важна характеристика на бъбречната трансплантация у нас е използването на практически всички утвърдени в световната практика имуносупресивни агенти при лечението на бъбречнотрансплантираните пациенти. Комбинирането на имуносупресорите е разнообразно във възможната гама според имуносупресивните протоколи, кратката характеристика и индикациите им, което дава възможности за по-прецизна имуносупресивна терапия, респ. нейното индивидуализиране. Имуносупресивните средства и тяхното използване са показани на табл. 2.

От представените данни могат да се посочат основните и най-чести имуносупресивни комбинации при лечението на бъбречнотрансплантирани пациенти – КС + ММФ + ЦА, КС + ММФ + ТАК, КС + МС + ТАК, ММФ + СИР. Този резултат е еквивалентен на общоприетите правила за добра клинична практика при имуносупресията след бъбречна трансплантация, приети от световната нефрологична общност.

Използват се голям брой имуносупресивни комбинации – общо 29. Това практически означава, че има индивидуално адаптиране на имуносупресията, както и максимално съобразяване с особеностите на индикациите за приложение на имуносупресорите.

Друг важен момент е тенденцията за намаляване броя на пациентите на лечение с калциневринови инхибитори (ЦА, ТАС). Това е така, тъй като тези имуносупресори имат нефротоксичен ефект и са една от основните причини за развитието на хронична нефропатия на трансплантата. Тяхното заместване е най-често с m-TOR инхибитори (сиролимус, еверолимус), които нямат нефротоксичен ефект.

Особено значима е тенденцията за намаляване броя на пациентите на лечение с кортикостероиди поради наличните им разнообразни и сериозни странични ефекти (захарен диабет, деца, след 3-тата година от БТ, сърдечно-съдови усложнения, напредващи костни увреждания). По този начин се постига намаляване честотата на допълнителни коморбидни състояния.

Увеличава се приложението на m-TOR инхибитори при бъбречнотрансплантирани пациенти с неоплазми, което е особено актуална тенденция на съвременната имуносупресия. Причината е, че неоплазмите имат по-висока честота при тази популация, а използването на m-TOR инхибитори е възможно, тъй като те имат известен антитуморен ефект.

Тези характеристики на имуносупресивната терапия при бъбречнотрансплантираните пациенти я определят като съвременна и актуална, което е основа за постигане на по-добри резултати от нея.

Възрастовият период при трансплантираните е от 4 г. до 64 г. в момента на трансплантацията. Това са доста широки възрастови граници за осъществяване на БТ, което потвърждава, че методът е рутинен при лечението на ХБН. В долната и горната граница на диапазона е наложителна точна преценка на имуносупресията – редуциране на кортикостероиди и калциневринови инхибитори, преобладаващо значение на микофенолат в имуносупресивните комбинации.

Таблица 2. Имуносупресори и използването им при БТ

Брой болни	АЗА	ММФ	ЦА	КС	МС	ЕВЕ	ТАК	ПА	МА	СИР
Общо 445	82	229	251	343	135	12	127	28	34	56

АЗА – азатиоприн, КС – кортикостероид, ММФ – микофенолат мофетил, МС – микофенолат содиум, ЦА – циклоспорин А, ТАК – такролимус, СИР – сиролимус, ЕВЕ – еверолимус, ПА – поликлонално антитяло, МА – моноклонално антитяло

Друга важна и интересна характеристика на бъбречната трансплантация у нас е, че най-дългоживеещият трансплантиран бъбрек за страната е с 28 години живот след БТ, осъществена от трупен донор. Този резултат се дължи основно на адекватна имunosупресия, която в по-голямата си част е била двойна комбинация с водещо значение на антипролиферативен имunosупресор.

Изводи

В резултат на посочените данни могат да се направят следните основни характеристики и изводи за имunosупресивната терапия след бъбречна трансплантация у нас:

1. Бъбречната трансплантация в България е рутинен метод за лечение на напреднала ХБН.

2. Имunosупресията се характеризира с приложение на съвременни имunosупресори и техни комбинации с цел намаляване честотата на отхвърляне и удължаване преживяемостта на трансплантата.

3. В съвременната имunosупресия е ясно изразена тенденцията за намаляване на страничните ефекти от имunosупресорите и оптимизиране на имunosупресивните комбинации с цел превенция на развитието на неопластични заболявания.

4. Имunosупресията е представена с голям брой разнообразни комбинации, което стои в основата на осъществяването на индивидуален подход в имunosупресивното лечение.

Библиография

1. Bosmans, J. L. et G. A. Verpooten. Malignancy after kidney transplantation: still a challenge. – *Kidney Int.*, **71**, 2007, 1197-1201.
2. Ekberg, H. et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. – *Am. J. Transplant.*, **9**, 2009, 1876-1881.
3. Ekberg, H. et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. – *N. Engl. J. Med.*, **357**, 2007, 2562-2567.
4. Knoll, G. A. et al. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14**, 2003, 2381-2386.
5. LaRosa, D. F., A. H. Rahman et L. A. Turka. The innate immune system in allograft rejection and tolerance. – *J. Immunol.*, **178**, 2007, 7503-7509.
6. Langone, A. J. et J. H. Helderman. Immunosuppression. – In: *Medical Management of Kidney Transplantation*. M. R. Weir. (Ed.). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005, 127-137.
7. Opelz, G. et B. Dohler. Influences of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. – *Transplantation*, **87**, 2009, 795-799.
8. Penn, I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant patients. – *Clin. Transpl.*, **20**, 1998, 147-152.
9. Salama, A. D. et M. H. Sayegh. The road to transplantation tolerance. – In: *Medical Management of Kidney Transplantation*. M. R. Weir. (Ed.). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005, 138-152.
10. Yehia, M. et al. Predictors of chronic allograft nephropathy from protocol biopsies using histological and immunohistochemical techniques. – *Nephrology*, **61**, 2006, 884-889.

Постъпила за печат на 17 юли 2011 г.