

## Pirmoji sirolimo (Rapamune®) vartojimo po inkstų persodinimo patirtis Lietuvoje

Eglė Ašakienė, Tatjana Rainienė, Balys Dainys

Vilniaus universiteto ligoninės „Santariškių klinikos“ Nefrologijos ir urologijos centras

**Raktažodžiai:** sirolimas, imunosupresiniai preparatai, kalcineurino inhibitorių nefrotoksiškumas, ūminė ir lėtinė atmetimo reakcijos.

**Santrauka.** Šio tyrimo tikslas – įvertinti sirolimo veiksmingumą gydant ligonius po inksto persodinimo ir palyginti inksto transplantato funkciją, atmetimo reakcijų dažnį su grupe recipientų, vartojusių ciklosporiną. Nuo 2002 m. gegužės iki 2005 m. sausio 31 dienos sirolimu gydyti 26 ligoniai. 13 ligonių (A grupė, n=13) sirolimo skirta iš karto po inksto persodinimo operacijos, o kitiems 13 – (B grupė, n=13) skirta vėliau po inksto persodinimo operacijos (vidutiniškai po 18 mėnesių). Sirolimu gydėme ligonius po pakartotinės operacijos (pirmos inkstų persodinimo operacijos metu buvo ciklosporino nefrotoksiškumo požymių), sensitizuotus bei recipientus, kuriems persodintas vyresnio amžiaus donoro inkstas. Pradinė sirolimo dozė buvo 5–6 mg per parą, kuri vėliau sumažinta iki 2–3 mg per parą atsižvelgiant į sirolimo kiekį kraujyje. Sirolimo kiekio vidurkis buvo 8,9±6,7 ng/ml. Gydymo rezultatai lyginti su kontrolinės grupės (C grupė, n=52) rezultatais. Iš viso analizuoti 78 pacientai.

Ūminės atmetimo reakcijos per pirmuosius tris mėnesius gydytos A grupės (tiriamosios grupės) pacientams: 30,8 proc. (4/13) vs 65,4 proc. (17/26). Skirtumas statistiškai reikšmingas,  $\chi^2=6,568$ ,  $p<0,05$ . Atmetimo krizės buvo patvirtintos biopsijomis. Analizuotų ligonių grupėse vienerių metų laikotarpiu šlapalo (9,6±2,6 mmol/l vs 13,4±9,3 mmol/l), kreatinino kiekio (165,5±29,2  $\mu\text{mol/l}$  vs 214,2±67,9  $\mu\text{mol/l}$ ) ir kraujospūdžio vidurkiai (140±13/87±14 mmHg vs 150±15/85±12 mmHg) buvo mažesni nei kontrolinės grupės. Tiriamųjų ir kontrolinės grupių ligoniams gydytos įvairios infekcijos, plaučių tuberkuliozė, citomegalo viruso infekcijos, sepsis 28,6 proc. (6/21) vs 45,2 proc. (19/52). Po metų abiejų grupių ligonių trigliceridų, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio kiekių skirtumai buvo nežymūs.

Sirolimo vartojimas kartu su mikofenolato mofetiliu ir steroidais buvo veiksmingas abiejų grupių ligoniams. Esant ciklosporino nefrotoksiškumui, galimas pakaitas, t. y. sirolimas.

### Įvadas

Dabar Lietuvoje su persodintu inkstu gyvena apie 400 ligonių. Atlikus inksto persodinimo operaciją, gydymas tęsiamas įvairiais imunosupresantų deriniais: prednizolonu, azatioprinu arba mikofenolato mofetiliu, ciklosporinu. Pastaraisiais metais pradėti vartoti nauji imunosupresiniai preparatai, tokie kaip, takrolimas (*Prograf*), monokloniniai antikūnai prieš IL-2 $\alpha$  receptorių – basiliksimumas (*Simulect*) ir daklizumabas (*Zenapax*), sirolimas (*Rapamune*®).

Viena pagrindinių inksto transplantato praradimo priežasčių yra ūminis arba lėtinis atmetimas. Pirmaisiais metais po inksto persodinimo apie 40 proc. ligonių gydomos ūminės atmetimo reakcijos. Vėlyvuojai laikotarpiu po inksto persodinimo dėl ciklosporino nefro-

toksinio poveikio daliai ligonių vystosi lėtinės inksto transplantato nefropatijos, todėl labai svarbu pradėti vartoti vaistą, kuris leidžia sumažinti ciklosporino dozes arba jo visiškai atsisakyti. Vienas iš tokių naujausių preparatų yra sirolimas (*Rapamune*®). Tai makrolidų šeimos antibiotikas, gaminamas iš *S. hygrosopicus* grybelio (1). Skirtingai nuo kalcineurino inhibitorių (*Sandimun Neoral*, *Tacrolimus*), sirolimas sumažina T ląstelių aktyvinimą vėlesnėje ląstelės ciklo vystymosi fazėje, slopindamas citokinų sąlygojamą signalo perdavimą, stabdo limfocitų, lygiųjų raumenų, endotelio ląstelių ir fibroblastų proliferaciją (2). Šį vaistą skyrėme ligoniams papildomai prie įprastinės trigubos imunosupresijos tam, kad būtų galima sumažinti ciklosporino dozes, arba ciklosporinas pakeistas tiems ligoniams,

kurie šio preparato netoleravo dėl šalutinių reiškinių (pvz., nefrotoksiškumo, dantenu hiperplazijos). Be to, sirolimo buvo skiriama didelės imunologinės rizikos pacientams (pakartotinis inksto persodinimas, sensitizuoti recipientai).

Darbo tikslas – įvertinti sirolimo veiksmingumą gydant ligonius po inksto persodinimo operacijos ir palyginti inksto transplantato funkciją, atmetimo reakcijų dažnį su grupe recipientų, vartojusių ciklosporiną.

Vilniaus universiteto ligoninės „Santariškių klinikos“ Nefrologijos ir urologijos centre nuo 2002 metų gegužės iki 2005 metų sausio 31 dienos 26 ligoniai gydyti sirolimu. Ciklosporinas pakeistas sirolimu:

- esant ciklosporino nefrotoksišiam poveikiui, besivystant transplantato nefropatijai;
- esant šalutiniam ciklosporino poveikiui: dantenu hiperplazija, rankų tremoras, hirsutizmas, mialgijos, hipertenzija ir kt.;
- esant ūminiam transplantato funkcijos nepakankamumui, kai inksto donoras vyresnio amžiaus (vyresnis nei 55 metų), ilgas šaltosios išemijos laikas (daugiau 20 val.), donoro hipertenzija/hipotenzija, donoro inksto suboptimali funkcija;
- recipientams, sergantiems autoimuninėmis ligomis: cukrinis diabetas, sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas, psoriazė ir kt.;
- didelės imunologinės rizikos pacientams: pakartotinė inksto persodinimo operacija, sensitizuoti pacientai (PRA>20 proc.), nepakankama recipiento-donoro audinių dermė;
- inksto transplantato a.renalis restenozijų prevencijai.

Iš viso analizuoti 78 ligoniai, kurie suskirstyti į dvi grupes. Tiriamąją grupę (n=26) sudarė ligoniai, kuriems palaikomąją imunosupresiją sudarė prednizolonas, mikofenolato mofetilis ir sirolimas. Šios grupės 13 ligonių (A grupė) sirolimo pradėta skirti antrąją parą po inksto persodinimo operacijos. Kiti 13 pacientų (B grupė) sirolimą pradėjo vartoti vėlyvuojau laikotarpiu po inksto persodinimo operacijos (vidutiniškai po 18 mėnesių). Antrąją (kontrolinę grupę) (C grupė) sudarė recipientai (n=52) gydyti įprastine triguba imunosupresija: prednizolonu, azatioprinu arba mikofenolato mofetiliu, ciklosporinu. Kadangi tiriamosios grupės pacientų laikotarpis po inksto persodinimo operacijos buvo skirtingas, tai kontrolinės grupės recipientai atrinkti pagal tą patį laikotarpį po inksto persodinimo operacijos ir atitinkamai suskirstyti į du pogrupius. Šie du pogrupiai buvo lyginami su sirolimą vartojusiais recipientais iš karto po inksto persodinimo operacijos ir vėlesniu laikotarpiu po operacijos. Visų recipientų apibūdinimas pateikiamas pirmoje ir antroje lentelėse.

Tiriamosios grupės penkiems ligoniams (19,3 proc.), antros – 11 (21,2 proc.) be įprastinės imunosupresijos

taikyta indukcinė imunosupresija basiliksimumu ar daklizumabu. Ūminio atmetimo atvejais recipientai buvo gydyti metilprednizolono pulsine terapija. Analizuoti ir įvertinti veiksniai, kurie galėjo turėti įtakos rezultatams: donoro ir recipiento dermė, ligonių presensitizacijos intensyvumas, pakartotinis inksto persodinimas, šaltosios išemijos laikas, recipientų ir donorų amžius, ligos, nulėmusios galutinės stadijos inkstų funkcijos nepakankamumą. Donoro ir recipiento audinių dermė vertinta bendruoju antigenų skaičiumi iš šešių galimų HLA sistemos antigenų, A, B ir DR lokusų. Recipientų ir donorų apibūdinimas pateikiamas pirmoje ir antroje lentelėse. Taip pat vertinome ūminių atmetimo reakcijų dažnį, transplantato praradimo dėl įvairių priežasčių, infekcinių ir virusinių komplikacijų dažnius. Ligonų stebėjimo laikotarpis nuo 4 iki 31 mėnesio.

Tiriamiesiems pacientams sirolimo kiekis kraujyje kartą per mėnesį nustatinėtas Austrijoje, Vienos klinikinio instituto Medicininėje ir cheminėje diagnostikos laboratorijoje chromatografijos metodu (3, 4).

Dėl galimo šalutinio sirolimo poveikio (hiperlipidemija, trombocitopenija, leukopenija, anemija) kartą per mėnesį tirta lipidų apykaita, nustatinėtas hemoglobino, leukocitų ir trombocitų kiekis kraujyje. Duomenys pateikiami trečioje lentelėje. Visi tyrimai atlikti Laboratorinės diagnostikos centro klinikinėje, biochemijos ir imunologijos laboratorijose.

Tirtos ligonių grupės palygintos ir pateiktų dydžių skirtumas įvertintas Stjudento (t) kriterijumi, chi kvadrato ( $\chi^2$ ) testu. Skirtumas statistiškai reikšmingas, kai  $p < 0,05$ .

## Rezultatai

Palyginę tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientus, nustatėme, kad vidutinis amžius recipientų, pradėjusių vartoti sirolimą vėlesniu laikotarpiu po inkstų persodinimo operacijos, buvo  $45,3 \pm 7,4$  vs  $39,2 \pm 13,4$ ; vyresnio amžiaus donorai buvo tiriamosios grupės, kuriems sirolimo skirta iš karto po inksto persodinimo ( $46,2 \pm 22,9$  vs  $32,4 \pm 14,8$ ). Donoro-recipiento poros dermė panaši abiejų grupių. Sensitizuotų ligonių skaičius, kai PRA>50 proc., buvo didesnis tiriamųjų grupėse (15,4 proc. vs 0 ir 3,8 proc. vs 0), tačiau šaltosios išemijos laikas ilgesnis kontrolinės grupės pacientų ( $13,5 \pm 5,9$  val. vs  $15,8 \pm 6,7$  ir  $10,5 \pm 8,4$  vs  $16,5 \pm 7,6$  val.). Vyrų ir moterų, kadaverinių ir gyvų donorų santykis buvo panašus abiejose grupėse. Ligonų po pakartotinio inksto persodinimo skaičius pirmoje grupėje buvo didesnis (16 proc. vs 14 proc.). Ūminės atmetimo reakcijos pirmųjų trijų mėnesių laikotarpiu buvo retesnės tiriamojoje grupėje, kai sirolimo buvo skirta iš karto po inksto persodinimo palyginus su kontroline grupe: 30,8 proc. (4/13) vs 65,4

**1 lentelė. Sirolimo ir kontrolinės grupės pacientų palyginimas  
(kai sirolimo skirta iškart po inksto persodinimo operacijos) (n=39)**

Požymis	Sirolimo grupė (A grupė, n=13)	Ciklosporino grupė (kontrolinė grupė, n=26)	p
Recipiento amžiaus vidurkis (ribos) metais	39,23±11,7 (23–62)	40,96±14,3 (17–67)	sn
Vyrų ir moterų santykis	7/6=1,2	13/13=1,0	sn
HLA A,B,DR dermė	2,1/6 M*	2,2/6M*	sn
Sensitizuoti recipientai prieš inksto persodinimą, kai PRA**: 0–14 proc. 15–49 proc. 50–100 proc.	5/13 (38,5 proc.) 6/13 (46,1 proc.) 2/13 (15,4 proc.)	23/26 (88,5 proc.) 2/26 (7,7 proc.) 1/26 (3,8 proc.)	sn
Donoro amžiaus vidurkis (ribos) metais	46,08±9,8 (32–60)	40,4±14,4 (16–60)	sn
Kadaverinio ir gyvo donoro santykis	12/1	26/0	sn
Vidutinis šaltosios išemijos laikas (ribos) valandomis	13,5±5,9 (1–24)	15,8±6,7 (5–31)	sn
Liga, sukėlusį recipientų negrįžtamos stadijos inkstų nepakankamumą: lėtinis glomerulonefritas diabetinė nefropatija intersticinis nefritas refliuksnefropatija lupus nefritas policistinė inkstų degeneracija hipertenzinė nefropatija podagrinė nefropatija alporto sindromas	8/13 (61,5 proc.) 2/13 (15,4 proc.) – 1/13 (7,7 proc.) 1/13 (7,7 proc.) 1/13 (7,7 proc.) – – – –	11/26 (42,4 proc.) 4/26 (15,4 proc.) 5/26 (19,3 proc.) 2/26 (7,7 proc.) – 1/26 (3,8 proc.) 1/26 (3,8 proc.) 1/26 (3,8 proc.) 1/26 (3,8 proc.)	sn
Ūminės atmetimo krizės per pirmuosius 3 mėnesius po inksto persodinimo	4/13 (30,8 proc.)	17/26 (65,4 proc.)	p<0,05 χ <sup>2</sup> = 6,568
Ūminės atmetimo krizės per vienerius metus po inksto persodinimo	2/10 (20 proc.)	5/22 (26,2 proc.)	sn
Transplantato praradimas per metus dėl imuninių priežasčių	1/13 (7,7 proc.)	1/26 (3,8 proc.)	sn
Transplantato praradimas dėl kitų priežasčių (transplantato kraujagyslių trombozės, hematomos, kraujavimo)	0	1/26 (3,8 proc.)	sn
Transplantato praradimas, mirus pacientui nuo infekcijos (CMV infekcijos, sepsio), funkcionuojant transplantatui	2/13 (15,4 proc.)	2/26 (7,7 proc.)	sn
Transplantato praradimas, mirus pacientui nuo širdies ir kraujagyslių ligų, funkcionuojant transplantatui	0	1/26 (3,8 proc.)	sn
Gydytos infekcijos (CMV infekcija, sepsis, plaučių tuberkuliozė)	3/10 (30 proc.)	10/22 (45,2 proc.)	sn

\*M (angl. *match*) – tapatūs recipiento ir donoro antigenai;

\*\*PRA – su limfocitų panele reaguojantys antikūnai.

**2 lentelė. Sirolimo ir kontrolinės grupės pacientų palyginimas  
(kai sirolimo skirta vėlesniu laikotarpiu po inksto persodinimo operacijos (n=39))**

Požymis	Sirolimo grupė (B grupė, n= 13)	Ciklosporino grupė (kontrolinė grupė, n=26)	p
Recipiento amžiaus vidurkis (ribos) metais	45,3±7,4 (35–58)	39,2±13,4 (10–62)	sn
Vyrų ir moterų santykis	9/4=2,3	18/8=2,3	sn
HLA A,B,DR dermė	2,1/6M*	2,3/6M*	sn
Sensitizuoti recipientai prieš transplantaciją, kai PRA**:			
0–14 proc.	9/13 (69,2 proc.)	15/26 (57,7 proc.)	sn
15–49 proc.	4/16 (30,8 proc.)	11/26 (42,3 proc.)	
50–100 proc.	–	–	
Donoro amžiaus vidurkis (ribos) metais	46,2±22,9 (9–78)	32,1±14,8 (9–62)	sn
Kadaverinio ir gyvo donoro santykis	9/4	26/0	sn
Vidutinis šaltosios išemijos laikas (ribos) valandomis	10,5±8,4 (1–26)	16,5±7,6 (6–33)	sn
Liga, sukėlusią recipientų negrįžtamos stadijos inkstų nepakankamumą:			
lėtinis glomerulonefritas	8/13 (61,5 proc.)	15/26 (57,8 proc.)	sn
diabetinė nefropatija	2/13 (15,4 proc.)	5/26 (19,3 proc.)	
intersticinis nefritas	–	4/26 (15,4 proc.)	
refliuksnefropatija	–	–	
lupus nefritas	–	–	
policistinė inkstų degeneracija	–	1/26 (3,8 proc.)	
hipertenzinė nefropatija	3/13 (23,1 proc.)	1/26 (3,8 proc.)	
podagrinė nefropatija	–	–	
alporto sindromas	–	–	
Transplantato praradimas per metus dėl imuninių priežasčių	0	2/26 (7,7 proc.)	sn
Transplantato praradimas dėl kitų priežasčių (transplantato kraujagyslių trombozės, hematomos, kraujavimo)	0	0	sn
Transplantato praradimas, mirus pacientui nuo infekcijos (CMV infekcijos, sepsio), funkcionuojant transplantatui	1/11 (8,6 proc.)	1/26 (3,8 proc.)	sn
Transplantato praradimas, mirus pacientui nuo širdies ir kraujagyslių ligų, funkcionuojant transplantatui	1/11 (8,6 proc.)	2/26 (7,7 proc.)	sn
Gydytos infekcijos (CMV infekcija, sepsis, plaučių tuberkuliozė)	3/11 (27,3 proc.)	11/20 (55 proc.)	sn

\*M (angl. *match*) – tapatūs recipiento ir donoro antigenai;

\*\*PRA – su limfocitų panele reaguojantys antikūnai.

proc. (17/26). Ūminės atmetimo reakcijos buvo patvirtintos biopsijomis. Skirtumas statistškai reikšmingas,  $\chi^2=6,568$ ,  $p<0,05$ . Per vienerius metus po inksto persodinimo sirolimą vartojusių iš karto po inksto persodinimo grupėje dėl imuninės priežasties buvo prarastas vienas transplantatas, o kontrolinėse grupėse – trys: 3,8 proc. (1/26) vs 5,8 proc. (3/52). Skirtumas statis-

tiškai nereikšmingas. Vienas transplantatas ankstyvuojau laikotarpiu po operacijos dėl trombozės buvo prarastas ciklosporiną vartojusio recipiento 3,8 proc. (1/26). Gydytos įvairios infekcijos, plaučių tuberkuliozė, citomegalo viruso infekcijos, sepsis 30 proc. (3/10) vs 45,2 proc. (10/22) ir 27,3 proc. (3/11) vs 55 proc. (11/20). Mirusių pacientų nuo citomegalo viruso infekcijos, sep-

**3 lentelė. Šlapalo, kreatinino, hemoglobino, kraujospūdžio ir lipidų apykaitos vidurkiai metus vartojus sirolimą (n=63)**

Požymis	Sirolimo grupė (A ir B grupės, n=21)	Ciklosporino grupė (C grupė, n=42)	p
Šlapalo kiekio vidurkis (mmol/l)	9,6±2,6	13,9±2,6	sn
Kreatinino kiekio kraujo serume vidurkis (μmol/l)	165,5±29,2	214,2±67,9	sn
Hemoglobino kiekio vidurkis (g/l)	110,2±13,1	104,1±11,8	sn
Leukocitų kiekio vidurkis (×10 <sup>9</sup> /l)	6,02±2,2	7,5±1,9	sn
Trombocitų kiekio vidurkis (×10 <sup>9</sup> /l)	193,6±78,2	266,1±77,3	sn
Bendrojo cholesterolio vidurkis (mmol/l)	8,11±0,9	6,54±1,44	sn
DTL cholesterolio kiekio vidurkis (mmol/l)	1,76±0,52	1,31±0,36	sn
MTL cholesterolio kiekio vidurkis (mmol/l)	3,47±0,98	3,58±0,93	sn
Trigliceridų kiekio vidurkis (mmol/l)	3,03±0,94	2,47±0,97	sn
Kraujospūdis (mmHg)	140±13/87±14	150±15/85±12	sn

sio, funkcionuojant inksto transplantatui, skaičius 15,4 proc. (2/13) vs 7,7 proc. (2/26) yra didesnis grupėje sirolimą vartojusių iš karto po inksto persodinimo operacijos. Dėl retų atvejų statistinio patikimumo nėra. Mirties atvejų nuo širdies ir kraujagyslių ligų, funkcionuojant transplantatui, tiriamojame grupėje nėra. Duomenys pateikti pirmoje ir antroje lentelėse.

Tirtų ligonių grupėje per vienerius metus šlapalo (9,6±2,6 mmol/l vs 13,4±9,3 mmol/l), kreatinino kiekio (165,5±29,2 μmol/l vs 214,2±67,9 μmol/l) ir kraujospūdžio vidurkiai (140±13/87±14 mmHg vs 150±15/85±12 mmHg) buvo mažesni palyginti su kontrolinės grupės pacientų analogiškais duomenimis.

Tiriamų pacientų grupėje patys aukščiausi lipidų rodikliai užfiksuoti antrą sirolimą vartojimo mėnesį, o po metų abiejų grupių ligonių trigliceridų, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio kiekių skirtumai yra labai nežymūs, tačiau bendrojo cholesterolio kiekis yra mažesnis kontrolinės grupės pacientų (8,11±0,9 mmol/l vs 6,54±1,4 mmol/l). 69,2 proc. (18/26) tiriamosios grupės pacientų ir 65,3 proc. (34/52) kontrolinės grupės vartojo statinus. Duomenys pateikiami trečioje lentelėje.

Tiriant hemoglobino kiekį, pastebėta, kad sirolimą vartojusiems pacientams, hemoglobino kiekis palaipsniui didėjo, o ciklosporiną vartojusiems pacientams, hemoglobinas didėti pradėjo nuo trečiojo mėnesio po inksto persodinimo operacijos. 38,5 proc. (10/26) vs 46,1 proc. (24/52) pacientai gydyti epoetinu, vidutiniškai – 6000 v.v. per savaitę. Trombocitopenijos, leukopenijos atvejų neužfiksuota.

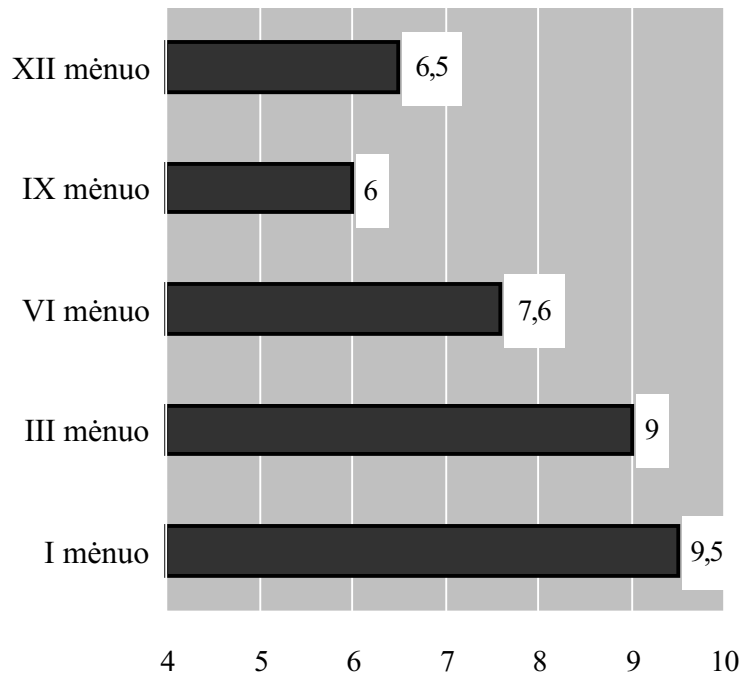
12-kos mėnesių tyrimo laikotarpiu mažiausias sirolimo kiekis buvo <3 ng/ml, o didžiausias – 42 ng/ml (vidurkis – 8,9±6,7 ng/ml). Sirolimo kiekio vidurkiai vienerių metų laikotarpiu pateikiami paveiksle. Didžiausias kiekis sirolimo nustatytas pirmuosius tris mėnesius.

### Rezultatų aptarimas

Pradėjus transplantacijoje vartoti ciklosporiną, sparčiai padaugėjo organų persodinimo operacijų, pagerėjo rezultatai po operacijos: sumažėjo transplantatų praradimas dėl ūminių atmetimų, vieneriais metais prailgėjo išgyvenimas nuo 50 iki 85 proc. (5). Tačiau be teigiamų savybių kalcineurino inhibitoriai turi neigiamą šalutinį nefrotoksiinį poveikį. J. Chapman su bendraautoriais teigia, kad yra dvi nefrotoksiškumo formos: ūminė grįžtamoji ir lėtinė negrįžtamoji. Ūminis nefrotoksiškumas yra susijęs su padidėjusiu inksto kraujagyslių pasipriešinimu, glomerulų filtracijos sumažėjimu. Lėtinis nefrotoksiškumas apibūdinamas kaip negrįžtamas procesas, susijęs su kanalėlių atrofija ir intersticinio audinio fibroze kartu su kraujagyslių hialinoze bei glomerulų skleroze (6).

Nuo 1999 metų pasaulyje pradėtas vartoti naujas imunosupresantas, kurio teigiamos savybės (nėra nefrotoksiškas, slopina audinių ląstelių ir fibroblastų proliferaciją) leidžia sumažinti ciklosporino dozes arba visiškai jo atsisakyti. Šios savybės ir įgalino skirti šį vaistą recipientams.

Norint sumažinti ūminių atmetimo krizių pavojų, esant ciklosporino netoleravimo požymiams, 13 ligonių sirolimo skirta iš karto po inksto persodinimo operacijos. Preparatas pirmuosius tris mėnesius vartotas kartu su ciklosporinu, vėliau ciklosporino vartojimas laipsniškai nutrauktas. Tokių imunosupresijos protokolą siūlo C. Ponticelli, Barry D. Kahan su bendraautoriais (7, 8). Kitiems 13 ligonių sirolimas skirtas dėl progresuojančios lėtinės inksto transplantato nefropatijos pasireiškus hipertenzijai ir kitiems ciklosporino netoleravimo požymiams. S. Hariharan, G. Opelz ir kiti autoriai patvirtina, kad kalcineurino inhibitoriai (ciklosporinas, takrolimas) didina kraujospūdį, mažina glomerulų filtraciją, sukeldami lėtinę transplantato nefropatiją (9–11).



**Pav. Sirolimo kiekio (ng/ml) vidurkiai vienerių metų laikotarpiu**

Pirmąją parą po operacijos vaisto įsotinimui sirolimo dozė skirta 5 mg per parą ir laipsniškai sumažinta iki 2–3 mg per parą atsižvelgiant į sirolimo kiekį kraujyje (12). Kartu vartojant ciklosporiną ir sirolimą, pastarojo kiekis rekomenduojamas 8–12 ng/ml, o ciklosporino – 150–300 ng/ml. Vartojant tik sirolimą, jo kiekio ribos – 12–20 ng/ml, maksimali – 30 ng/ml. Dėl ilgo skilimo pusperiodžio, t. y. 62 valandų, vaisto kiekis nustatomas ne anksčiau kaip praėjus septynioms paroms po preparato vartojimo arba dozės pakeitimo (7). Sirolimas ir ciklosporinas veikia sinergistiškai, todėl, pakeitus ciklosporino dozę, būtina sirolimo kiekio kontrolė. Dėl blogo jo tirpumo vandenyje bei stipraus prisijungimo prie eritrocitų hemodializės metu iš organizmo beveik nepašalinama (13). Mūsų tiriamų pacientų vidutinis sirolimo kiekis buvo  $8,9 \pm 6,7$  ng/ml, o ciklosporino –  $212,3 \pm 110,8$  ng/ml. Abiejų preparatų vidutinės koncentracijos atitiko literatūroje rekomenduojamo kiekio dydžius.

K. Solez su bendraautoriais nurodo rizikos faktorius, kurie nulemia padidėjusį jautrumą kalcineurino inhibitoriams: donoras vyresnis nei 50 metų, ilgas šaltosios išemijos laikas, ūminės atmetimos reakcijos, infekcijos, antibiotikai, ūminis transplantato nepakankamumas (14). Tokie transplantatai yra labai jautrūs kalcineurino inhibitorių nefrotoksiniui poveikiui. Šiais atvejais imunosupresija pradama be ciklosporino skiriant kitus imunosupresinius preparatus (15).

Mūsų atliktos analizės duomenimis, ūminės atmetimo reakcijos per pirmuosius tris mėnesius yra retesnės

grupėje pacientų, sirolimą vartojusių iš karto po inksto persodinimo 30,8 proc. (4/13) palyginti su vartojusių ciklosporiną – 65,4 proc. (17/26). Šis skirtumas yra statistiškai reikšmingas,  $\chi^2=6,568$ ,  $p<0,05$ . Atmetimo krizės buvo patvirtintos biopsijomis. Literatūros duomenimis, vartojant sirolimą kaip bazinį imunosupresantą, nutraukus ciklosporino vartojimą, labai pagerėja inksto transplantato funkcija, sumažėja sistolinis ir diastolinis kraujospūdis dėl kraujagyslių lygiųjų raumenų proliferacijos mažėjimo (6, 16). Atlikus įvairias studijas daugelyje Europos šalių, įrodyta, jog, kartu vartojant sirolimą ir ciklosporiną, padidėja pastarojo nefrotoksiniškas poveikis. Todėl labai svarbu kaip galima greičiau baigti vartoti ciklosporiną (17). Šios studijos metu keletis metų lygintos dvi grupės ligonių (vartojusių ciklosporiną ir vartojusių sirolimą). Patvirtinta, kad sirolimą vartojusių ligonių grupėje kreatinino kiekis yra mažesnis negu vartojusių ciklosporiną (18, 19). Tą patvirtina ir mūsų atliktos analizės duomenys. Sirolimą vartojusių recipientų grupėje per vienerius metus šlapalo, kreatinino kiekio ir kraujospūdis vidurkiai buvo mažesni negu kontrolinės grupės recipientų analogiški duomenys. Duomenys pateikiami trečioje lentelėje. Tai rodo, kad sirolimas neturi nefrotoksinio poveikio (7).

Vienas dažnesnis sirolimo šalutinis poveikis, aprašytas C. Brattströmo, yra hiperlipidemija (20). Tai yra viena iš problemų ligoniams po inksto persodinimo operacijos. Dėl sunkių lipidų apykaitos sutrikimų progresuoja širdies ir kraujagyslių ligos, hipertenzija, aterosklerozė, pablogėja transplantato funkcija, vystosi

nefrotinis sindromas (21–23). Dviejų Europos studijų, lyginusių ligonių, vartojusių ciklosporiną arba sirolimą, grupes, įrodyta, kad trigliceridai ir bendrasis cholesterolis buvo didesni ligonių, vartojusių sirolimą. Kitų studijų tyrėjų pastebėta, kad trigliceridai ir mažo tankio lipoproteino cholesterolis yra tokie pat kaip ir vartojusių ciklosporiną, tačiau bendrojo cholesterolio ir didelio tankio lipoproteino cholesterolio kiekiai mažesni. Hipertrigliceridemija ir hipercholesterinemija yra grįžtamasis procesas ir yra stabdomas statiniais (24). Tiriamųjų pacientų grupėje patys didžiausi rodikliai užfiksuoti antrąjį sirolimo vartojimo mėnesį, o po metų abiejų grupių ligonių trigliceridų, didelio tankio lipoproteino cholesterolio, mažo tankio lipoproteino cholesterolio kiekių skirtumai buvo labai nežymūs, tačiau bendrojo cholesterolio kiekis mažesnis kontrolinės grupės pacientų ( $8,11 \pm 0,9$  mmol/l vs  $6,54 \pm 1,4$  mmol/l). 69,2 proc. (18/26) tiriamosios grupės pacientų ir 65,3 proc. (34/52) kontrolinės grupės vartojo statinus. Literatūroje aprašyta, kad pradėjus vartoti sirolimą iš karto po inksto persodinimo operacijos, didžiausi cholesterolio rodikliai 8–16 savaites (24). Mūsų duomenimis, mirties atvejų nuo širdies ir kraujagyslių ligų, esant dislipemijai, nebuvo.

Tiriant hemoglobino kiekį, pastebėta, kad sirolimą vartojusiems pacientams hemoglobino kiekis palaipsniui didėjo, o ciklosporiną vartojusiems pacientams hemoglobinas pradėjo didėti nuo trečiojo mėnesio po inksto persodinimo operacijos. 38,5 proc. (10/26) vs 46,1 proc. (24/52) pacientai gydyti epoetinu, vidutiniškai – 6000 v.v. per savaitę. Trombocitopenijos ir leukopenijos atvejų neužfiksuota. Hemoglobino kiekio didėjimas siejamas ne tik su epoetino vartojimu, bet ir su

gerėjančia inksto transplantato funkcija.

Mirties atvejų nuo infekcinių komplikacijų (citomegalo viruso infekcijos, sepsio) nebuvo, veikiant transplantatui: 15,4 proc. (2/13) vs 7,7 proc. (2/26) yra daugiau sirolimą vartojusių iškart po inksto persodinimo operacijos grupėje, tačiau šie duomenys statistiškai nereikšmingi. Gydytos įvairios infekcijos (citomegalo viruso infekcija, sepsis, kitos virusinės infekcijos, plaučių tuberkuliozė): 30 proc. (3/10) vs 45,2 proc. (10/22) ir 27,3 proc. (3/11) vs 55 proc. (11/20). Skirtumas statistiškai nereikšmingas.

Žinoma, kad kuo dažniau gydomas ūminės atmetimo krizės, vartojamos didesnės imunosupresantų dozės, tuo didesnis įvairių infekcijų pavojus (25). Literatūroje nurodoma, kad sirolimą vartojantiems pacientams dažniau pasitaiko *pneumocystis carinii* sukeltos pneumonijos, pulmonitai, blogiau gyja ir žaizdos. Šio tyrimo metu tokių atvejų neužfiksuota.

Gydymą sirolimu iš 26 ligonių šiuo metu tęsia 21. Dviem pacientams pašalinti transplantai, du ligoniai mirė nuo įvairių infekcijų, vienas mirė nuo širdies ir kraujagyslių ligų.

#### Išvados

Ūminės atmetimo reakcijos per pirmuosius tris mėnesius buvo retesnės tiriamojame grupėje, kai sirolimo buvo skirta iškart po inksto persodinimo negu kontrolinėje grupėje: 30,8 proc. (4/13) vs 65,4 proc. (17/26). Ūminės atmetimo reakcijos buvo patvirtintos biopsijomis. Skirtumas statistiškai reikšmingas,  $\chi^2=6,568$ ,  $p<0,05$ .

Esant ciklosporino nefrotoksiškumui, galima pakaitinė imunosupresija sirolimu.

## The first experience with sirolimus (Rapamune®) after kidney transplantation in Lithuania

Eglė Ašakienė, Tatjana Rainienė, Balys Dainys

Clinic of Nephrology and Urology, Vilnius University Hospital “Santariškių klinikos”, Lithuania

**Key words:** sirolimus, immunosuppressive therapy, nephrotoxicity of calcineurin inhibitors, acute and chronic rejection.

**Summary.** Sirolimus is a new immunosuppressive agent. This study aimed to evaluate the efficiency of sirolimus in patients after renal transplantation and to compare graft function, the frequency of rejection episodes and complications with patients under cyclosporin A treatment.

From May 2002 to January 2005 26 renal transplant patients were treated with sirolimus. 13 patients (group A) were treated with sirolimus before renal transplantation and 13 patients (group B) were converted to sirolimus in late period after transplantation because of chronic cyclosporin A nephrotoxicity, chronic graft nephropathy and due to intolerance of cyclosporin A (mean time after transplantation – 18 months). Sirolimus was started as a loading dose 5–6 mg per day and reduced to 2–3 mg per day. Mean sirolimus blood concentration was  $8.19 \pm 6.7$  ng/ml. Results were compared according to age, gender, the number of HLA matches, plasma

renin activity levels, *etc.*, with 52 patients (control (C) group) under cyclosporin A, mycophenolate mofetil and steroids treatment.

During 3 months, the acute rejections were in 30.8% of patients (4/13) and 65.4% of patients (17/26) for group A and group B, respectively ( $\chi^2=6.568$ ,  $p<0.05$ ). Renal function at 12 months: mean serum creatinine was  $165.5\pm 29$   $\mu\text{mol/l}$  vs.  $214.2\pm 67.9$   $\mu\text{mol/l}$ , urea  $9.6\pm 2.6$  mmol/l vs.  $13.9\pm 9.3$  mmol/l. There were no differences in platelet counts between groups, but serum cholesterol value was higher in the patients of group A ( $8.11\pm 0.9$  mmol/l vs.  $6.54\pm 1.4$  mmol/l), blood pressure ( $140\pm 13/87\pm 14$  mmHg vs.  $150\pm 15/85\pm 12$  mmHg). Patients were treated for different infections, cytomegalovirus infection and sepsis (28.6% (6/21) vs. 45.2% (19/52) for group A and group B, respectively).

Our results have shown that sirolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids is an effective alternative to continuous therapy without cyclosporine.

Correspondence to E. Ašakienė, Clinic of Nephrology and Urology, Vilnius University Hospital "Santariškių klinikos", Santariškių 2, 08406 Vilnius, Lithuania. E-mail: egle.asakiene@santa.lt

### Literatūra

- Sacks SH. Rapamycin on trial. *Nephrol Dialysis Transplant* 1999;14:2087-9.
- Sehgal SN. Rapamune (rapamycin, sirolimus): Mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 1998;5:335-8.
- Kahan BD, Podbielski J, Napoli KL, Katz SM. Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/cyclosporine combination regimen for renal transplantation. *Transplantation* 1998;8:1040-6.
- Holt DW. Therapeutic monitoring of sirolimus. Abstracts. 1st International Symposium on Sirolimus. Vienna, Austria; 2001.
- Rainienė T, Papinigienė L, Laurinavičius A. Nefrotoksiniis ciklosporino A poveikis po inkstų persodinimo. (Nephrotoxicity of cyclosporine A after kidney transplantation.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39 Suppl 1:161-5.
- Chapman J, Griffiths B, Harding N, Morris PJ. Reversibility of cyclosporine nephrotoxicity after three months treatment. *Lancet* 1985;1:128-30.
- Morelon E, Mamzer-Bruneel MF, Peraldi MN, Kreis H. Sirolimus: a new immunosuppressive drug. Towards a rationale for its use in renal transplantation. *Nephrol Dialysis Transplant* 2001;1:18-20.
- Kahan BD, Camardo JS. Rapamycin: Clinical results and future opportunities. *Transplantation* 2001;7:1182-93.
- Hariharan S, McBride A, Cherik WS, et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long- term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;62:311.
- Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998; 53:217.
- Johnson RWG. The clinical Impact of nephrotoxicity in renal transplantation. *Transplantation* 2000;12S:14-7.
- Campistol JM. Converting patients to sirolimus – reducing calcineurin inhibitor toxicities. Abstracts. 1st International Symposium on Sirolimus. Vienna, Austria; 2001.
- Kelly PA, Gruber SA, Benhbod F, Kahan BD. Sirolimus, a new, potent immunosuppressive agent. *Pharmacotherapy* 1997;6:1148-54.
- Solez K, Racusen LC, Michatch M. Nephrotoxicity of cyclosporine and newer immunosuppressive agents. In: Solez K, Racusen LC, Billingham ME, editors. *Solid organ transplant rejection: mechanisms, pathology and diagnosis*. New York; 1996. p. 587-620.
- Grinyo JM, Vernet SG, Seron D. Primary immunosuppression with mycophenolate mofetil and antithymocyte globulin for kidney transplant recipients of a suboptimal graft. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2601-4.
- Gonwa T, Alveranga G, Ancona K, et al. Sirolimus permits early elimination of cyclosporine in recipients of cadaveric renal allografts. *Transplantation* 2000;59S:360.
- Johnson R, Oberbauer H, Kreis C, Brattström C, et al. Sirolimus allows early cyclosporine free immunosuppression in renal transplantation. XVIII International Congress of the Transplantation Society. Abstracts 2000; 0429:140.
- Groth CG, Bäckman L, Morales JM, et al. Sirolimus (rapamycin) based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Transplantation* 1999;67:1036-42.
- Kreis H, Cisterna JM, Land W, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allografts recipients. *Transplantation* 2000;69:1252-60.
- Brattström C, Wilczek H, Tyden G, Böttiger Y, Säwwe Y, Groth CG. Hyperlipidemia in renal transplant recipients treated with sirolimus. *Transplantation* 1998;65:1272.
- Markell MS, Friedman EA. Hyperlipidemia after organ transplantation. *Am J Med* 1989;8:61.
- Bumgardner GL, Wilson GA, Tso PL, et al. Impact of serum lipids on long- term graft and patients survival after renal transplantation. *Transplantation* 1995;60:1418.
- Hricik DE, Mayer JT, Shulak JA. Independent effects of cyclosporine and prednisone on posttransplant hypercholesterolemia. *Kidney Int* 1991;18:353.
- Fellstrom B. Impact and management of hyperlipidemia posttransplantation. *Transplantation* 2001;11S:51-7.
- Kaden J, Strobelt V, May G. Short and long- term results after retransplant high dose single ATG-fresenius bolus in cadaver kidney transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:4011-114.

*Straipsnis gautas 2005 03 24, priimtas 2005 05 09*

*Received 24 March 2005, accepted 9 May 2005*