

Alicja Dębska-Ślizień, Bolesław Rutkowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku

Przeszczepianie nerek u osób w podeszłym wieku

STRESZCZENIE

Starzenie się populacji oraz wydłużenie życia sprawiają, że coraz większa liczba pacjentów w podeszłym wieku rozpoczyna leczenie dializami i jest kwalifikowana do przeszczepienia nerki. W doświadczonych ośrodkach transplantacyjnych przeżywalność starszych biorców jest dobra, a przeżywalność nerek porównywalna z osiąganą u młodszych biorców. Długość oraz jakość życia są lepsze, a koszty leczenia nerkozastępczego niższe po transplantacji niż w porównywalnej grupie pacjentów pozostających na dializie (hemodializa lub dializa otrzewnowa). Zasadniczą przyczyną utraty nerki u starszych biorców jest śmierć pacjenta z funkcjonującą nerką (50%). Pod względem częstości zgonu te są spowodowane chorobami układu sercowo-naczyniowego, infekcjami (głównie w okresie pierwszego roku) i nowotworami, których częstość wzrasta wraz z upływem czasu od transplantacji. Dlatego przed zakwalifikowaniem pacjenta do przeszczepienia nerki obowiązuje wnikliwa diagnostyka układu sercowo-naczyniowego (choroba naczyń wieńcowych, choroby naczyń ob-

wodowych), ocena ryzyka infekcji oraz rozwoju nowotworu. Optymalny protokół immunosupresyjny u starszych biorców nie jest do końca ustalony, ale powinien uwzględniać takie czynniki, jak: większe ryzyko rozwoju przewlekłej nefropatii nerki przeszczepionej w porównaniu z biorcami młodszymi, większe ryzyko infekcji, zmienioną farmakokinetykę i farmakodynamikę leków oraz wynikające z tego częste występowanie objawów niepożądanych. Długoterminowa opieka medyczna powinna dotyczyć nie tylko problemów związanych z transplantacją (funkcja nerki, immunosupresja). Konieczne jest identyfikowanie i leczenie modyfikowalnych czynników ryzyka potransplantacyjnej choroby sercowo-naczyniowej, monitorowanie pod kątem rozwoju nowotworu, chorób przewodu pokarmowego, chorób układu kostno stawowego oraz infekcji. Dostęp do wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów oraz opieka wykwalifikowanego zespołu pielęgniarskiego umożliwiają uzyskanie odpowiedniej jakości życia chorych, a z punktu widzenia systemu opieki zdrowotnej dobrych wyników leczenia.

Forum Nefrologiczne 2008, tom 1, nr 2, 70–78

Słowa kluczowe: transplantacje nerki, starsi biorcy

WSTĘP

Starzenie się populacji, wydłużenie długości życia oraz coraz skuteczniejsze leczenie schorzeń towarzyszących są zasadniczymi przyczynami wzrostu liczby starszych pacjentów rozpoczynających leczenie dializami. Według danych z rejestrów amerykańskich w 2000 roku 60% populacji chorych dializowanych przekroczyło 65. rok życia. Dane z polskich rejestrów również wskazują na stały wzrost wśród chorych przewlekle dializowa-

nych odsetka pacjentów, którzy przekroczyli 60. rok życia. Z trzech metod leczenia nerkozastępczego (hemodializa, dializa otrzewnowa, przeszczepienie nerki) najdłuższą przeżywalność i najlepszą jakość życia zapewnia przeszczepienie nerki. Prawie do końca XX wieku nawet w krajach wysoko rozwiniętych starszym pacjentom stosunkowo rzadko proponowano tę metodę terapii. Dla przykładu w Stanach Zjednoczonych w 1997 roku odsetek przeszczepionych pacjentów powyżej 65. roku życia wynosił niecałe 7% [1]. Jednak na

Tabela 1. Zalecenia *European Best Practice Guidelines* [7] dotyczące przeszczepiania nerek u ludzi w podeszłym wieku

Podeszły wiek sam w sobie zalicza się do indywidualnych czynników ryzyka transplantacji nerki, ale *per se* nie jest przeciwwskazaniem do transplantacji nerki

Przeszczep nerki powinien być oferowany starszym pacjentom, ponieważ zwiększa on szansę na dłuższe przeżycie w porównaniu z leczeniem dializami

U starszych biorców obowiązuje wnikliwa diagnostyka układu sercowo-naczyniowego oraz umiarkowana immunosupresja. Choroby układu sercowo-naczyniowego oraz infekcje są częstą przyczyną śmierci w tej grupie chorych, a z drugiej strony starsi biorcy mają mniejszą skłonność do odrzucania przeszczepionego narządu

przeźreni ostatnich lat obserwuje się zasadniczą zmianę w podejściu do leczenia nerkozastępczego u ludzi starszych i tym samym odsetek przeszczepionych pacjentów w wieku powyżej 60.–65. roku życia powoli rośnie. W latach 1994–1999 w gdańskim ośrodku transplantacyjnym tylko 2,7% spośród 187 przeszczepionych biorców przekroczyło 60. rok życia, natomiast w 2003 roku odsetek ten sięgał już 20%. U biorców starszych istnieje większe niż u młodych ryzyko utraty nerki wraz ze śmiercią biorcy, natomiast u młodych biorców częstsze są straty nerki z powodu jej niewydolności (wszystkie przyczyny nefrologiczne oraz chirurgiczno-urologiczne) i tym samym ogólne straty się równoważą [2]. Ostatnie analizy obszernych baz danych (*Canadian Registry*, *US Renal Data System*, *Collaborative Transplant Study*, *UK Transplant Service Special Authority*, *Catalan Registry*) wykazały, że roczne i 5-letnie przeżycie starszych biorców wynosi odpowiednio 86 i 67%, natomiast roczne i 5-letnie przeżycie nerki wynosi odpowiednio 74 i 57%. Według *European Best Practice Guidelines (EBPG) for Renal Transplantation* roczne przeżycie niewyselekcjonowanej populacji biorców powinno przekraczać 90%, roczne przeżycie nerek powinno przekraczać 80% [3]. Powyższe dane wskazują na to, że wyniki przeszczepiania nerek u pacjentów w podeszłym wieku są zadowalające.

DIALIZOTERAPIA CZY TRANSPLANTACJA?

Trudno jest porównać wpływ metody leczenia nerkozastępczego na przeżywalność pacjentów, ponieważ do transplantacji kwalifikowani są tylko tacy chorzy, którzy spełniają kryteria kwalifikacyjne i tym samym mają mniej złych rokowniczo schorzeń współistniejących. Analiza danych z *USRDS (United States Renal Data System)* wykazała znamienne lepsze rokowanie u pacjentów powyżej 60. roku życia, którzy byli przeszczepieni, a następnie z jakie-

goś powodu stracili nerkę i powrócili na dializę, w porównaniu z pacjentami, którzy mimo obecności na liście oczekujących nigdy nerki nie otrzymali. Wykazano ponadto, że śmiertelność w grupie przeszczepionych, którzy nie stracili nerki, stanowiła 30% śmiertelności tych, którzy pozostali na dializie [4]. Wieloczynnikowa analiza danych z *Canadian Registry* uwzględniająca dodatkowe obciążenia zdrowotne (współchorobowość) wykazała zmniejszenie względnego ryzyka (RR, *relative risk*) zgonu u starszych pacjentów, którzy zostali przeszczepieni w porównaniu z dializowanymi (RR 0,47) [5, 6]. Zarówno wyniki przytoczonych powyżej, jak i wielu innych prac stały się podstawą do sformułowania przez grupę ekspertów zaleceń dotyczących przeszczepiania nerek u ludzi w podeszłym wieku [7] (tab. 1).

ODRĘBNOŚCI KWALIFIKACJI BIORCÓW W PODESZŁYM WIEKU DO TRANSPLANTACJI

Diagnostyka sercowo-naczyniowa

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Mimo że u pacjentów po transplantacji nerki ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych maleje, to jednak choroby te nadal są główną przyczyną ich śmierci [8]. U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek może wystąpić każda, z obserwowanych w populacji ogólnej, postaci choroby wieńcowej serca, tym niemniej bezobjawowa choroba wieńcowa oraz kardiologiczny zespół X są najbardziej typowe dla tej grupy pacjentów. Istotą kardiologicznego zespołu X jest występowanie bólów wieńcowych u pacjentów z drożnymi naczyniami wieńcowymi, spowodowane przede wszystkim pogrubieniem błony wewnętrznej tętniczek wieńcowych oraz zredukowaną gęstością kapilar będącą następstwem powszechnego w tej grupie chorych przerostu lewej komory serca.

▶▶ Przeszczep nerki powinien być proponowany starszym pacjentom, ponieważ zwiększa on szansę na dłuższe przeżycie, lepszą jakość życia w porównaniu z leczeniem dializami ◀◀

▶▶ Choroby układu sercowo-naczyniowego, infekcje oraz nowotwory są zasadniczymi przyczynami śmierci starszych chorych po transplantacji nerki ◀◀

▶▶ Leczenie immunosupresyjne powinno uwzględniać zwiększone ryzyko infekcji oraz działań niepożądanych leków ◀◀

▶▶ Pacjenci z cukrzycą niezależnie od wieku oraz obecności objawów choroby wieńcowej serca trafiają do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego ◀◀

Bezobjawowa choroba wieńcowa polega na nie występowaniu bólu wieńcowego pomimo istnienia krytycznych zwężeń miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. Odsetek bezobjawowej choroby wieńcowej serca wśród pacjentów dializowanych wynosi 40–50%, a według niektórych autorów sięga nawet 70% [9]. Potwierdza to obserwacja, z której wynika, że połowa pacjentów w podeszłym wieku, którzy zmarli po transplantacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, nie miała żadnych objawów ze strony tego układu w momencie zgłoszenia na listę oczekujących [10]. Choroba naczyń obwodowych (tętnic szyjnych, tętnic kończyn dolnych) podobnie jak choroba wieńcowa serca może mieć u tych chorych również charakter bezobjawowy. Opublikowany wcześniej schemat diagnostyczny oparty na wyłonieniu spośród pacjentów kwalifikowanych do transplantacji grup ryzyka chorób sercowo-naczyniowych umożliwia wykrycie chorych ze zmianami zastawkowymi oraz zwężeniami w naczyniach wieńcowych i obwodowych (naczyniach szyjnych oraz naczyniach kończyn dolnych) i przeprowadzenie odpowiednich zabiegów naprawczych [11–13]. Według proponowanego algorytmu wiek powyżej 60 lat sam w sobie zalicza pacjenta do grupy wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Około 1/5 dializowanych pacjentów w podeszłym wieku ma jawną cukrzycę. Pacjenci z cukrzycą niezależnie od wieku oraz obecności objawów choroby wieńcowej serca trafiają do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Pozytywny wywiad odnośnie przemijających incydentów niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischemic attack*) czy też amputacji kończyn dolnych nie przekreśla kwalifikacji do transplantacji. Wymaga jednak odpowiedniej diagnostyki naczyniowej (USG-Doppler, arteriografia) oraz leczenia (np. wszczepienia artalno-biodrowej protezy naczyniowej). Jeżeli leczenie jest skuteczne (nie obserwuje się TIA oraz zmian niedokrwienych kończyn dolnych), możliwe jest ponowne rozważenie transplantacji. Ocena żył biodrowych i udowych, zwłaszcza u pacjentów po wcześniejszych implantacjach cewników dializacyjnych jest również konieczna (USG-Doppler, flebografia) ze względu na ryzyko komplikacji chirurgicznych przy zabiegu wszczepiania nerki.

Diagnostyka przewodu pokarmowego

U starszych pacjentów po transplantacji nerki należy się liczyć z możliwością wystąpienia groźnych w skutkach powikłań ze strony

przewodu pokarmowego. Częściej niż u pacjentów młodszych dochodzi do zapaleń i perforacji uchyłków jelita grubego, krwawień z przewodu pokarmowego, zapaleń pęcherzyka żółciowego oraz do rozwoju nowotworu z punktem wyjścia w przewodzie pokarmowym. W związku z powyższym pacjenci w podeszłym wieku wymagają szczegółowej diagnostyki pod kątem schorzeń jelita grubego (uchyłkowatość, nowotwór), kamicy żółciowej oraz choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. U 42% chorych w schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek stwierdza się uchyłkowatość jelita grubego, a u chorych z wielotorbielowatym zwyrodnieniem (*polycystic kidney disease*) częstość występowania tego schorzenia jest szczególnie wysoka. Obecność bezobjawowej kamicy pęcherzyka żółciowego wymaga rozważenia cholecystektomii, jakkolwiek należy brać pod uwagę ryzyko zabiegu.

Układ kostno-stawowy

U ludzi w podeszłym wieku często obserwuje się związane z wiekiem zmiany w układzie kostno-stawowym (zwyrodnienia stawów i ograniczenia ich ruchomości, osteoporoza). Dodatkowo wynikająca z niewydolności nerek wtórna nadczynność przytarczyc pogarsza strukturę kości. Po transplantacji nerki pod wpływem terapii lekami steroidowymi z dużym prawdopodobieństwem dojdzie do nasilenia osteoporozy i wzrostu ryzyka złamań kostnych. Przed transplantacją wskazana jest wstępna ocena gęstości kości.

Ocena psychologiczna

Przy kwalifikowaniu starszych biorców do transplantacji nerki należy przeanalizować, czy pod względem fizycznym i mentalnym są oni w stanie sprostać wymaganiom, jakie stwarza nowa sytuacja. W niektórych przypadkach należy wesprzeć się opinią psychologa i psychiatry. Decyzje, co do kwalifikacji pacjentów w podeszłym wieku do transplantacji, powinny być szczególnie przemyślane przez zespół kwalifikujący tak, aby podejmowane ryzyko nie przekraczało potencjalnych korzyści.

ODRĘBNOŚCI TRANSPLANTACJI NERKI U BIORCÓW W PODESZŁYM WIEKU

Przyczyny utraty nerki u biorców w podeszłym wieku

Zgon pacjenta z funkcjonującą nerką jest zasadniczą przyczyną utraty przeszczepu u biorców w podeszłym wieku. Pod względem często-

Tabela 2. Zalecenia *European Best Practice Guidelines* [14] dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego po transplantacji nerki

Choroby układu sercowo-naczyniowego są bardzo częstą przyczyną chorobowości i najczęstszą przyczyną śmiertelności wśród biorców nerki. Dlatego wykrycie i wczesne leczenie choroby sercowo-naczyniowej po transplantacji ma zasadnicze znaczenie

Charakterystycznymi dla grupy chorych po transplantacji nerki czynnikami ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych są: choroba układu sercowo-naczyniowego przed transplantacją, nadciśnienie tętnicze, upośledzona czynność nerki przeszczepionej, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, palenie tytoniu, leki immunosupresyjne. Czynniki te powinny być celem interwencji terapeutycznej

Choroba układu sercowo-naczyniowego przed transplantacją jest głównym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej po transplantacji

Tabela 3. Szacunkowe znaczenie możliwych do skorygowania czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych po transplantacji nerki

Czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych	Szacunkowe znaczenie czynnika ryzyka
Nadciśnienie tętnicze	+
Hiperlipidemia	+
Cukrzyca	+++
Czynność nerki przeszczepionej	+++
Utrata przeszczepu	+++
Immunosupresja	+++

tliwości najczęściej zgony te wynikają z przyczyn sercowo-naczyniowych, a następnie z infekcji i nowotworów. Infekcje są najczęstszą przyczyną wczesnych zgonów, natomiast w późniejszym okresie dominują przyczyny sercowo-naczyniowe oraz nowotwory. Względne ryzyko nowotworu po transplantacji nerki wzrasta 3–5-krotnie. U osób po 50. roku życia jest dwa razy wyższe niż u osób poniżej 50. roku życia. Po transplantacji nerki zmienia się przekrój nowotworów w stosunku do populacji ogólnej. Wzrasta ryzyko zachorowania na takie nowotwory, jak: mięsak Kaposiego (RR 400–500), nowotwór sromu/odbytu (RR 100), potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disease*) (RR 28–49) nowotwór wargi (RR 20–30), nowotwór wątroby (*hepatocellular carcinoma*) (RR 20–30), nowotwór szyjki macicy *in situ* (RR 14–16) oraz nowotwory skóry i nowotwory własnych nerek (RR 30–40).

Ryzyko sercowo-naczyniowe po transplantacji nerki u biorców w podeszłym wieku

Po transplantacji nerki pacjenci w podeszłym wieku są grupą szczególnego ryzyka

zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zalecenia EBPG [14] dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego po transplantacji nerki przedstawiono w tabeli 2.

Wiek jest jednym z zasadniczych niemoodyfikowalnych czynników ryzyka chorób z tej grupy. W tabeli 3 umieszczono szacunkowe znaczenie możliwych do skorygowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych po transplantacji nerki.

Nadciśnienie tętnicze

Wzrost ciśnienia tętniczego wraz z wiekiem był tradycyjnie uważany za fizjologiczny komponent procesu starzenia się organizmu. Obecnie jednak wzrost ciśnienia tętniczego, głównie skurczowego, a tym samym duża amplituda tętna (ciśnienie tętna) traktowane są jako manifestacja patologicznych zmian w układzie sercowo-naczyniowym prowadzące do wzrostu sercowo-naczyniowej zachorowalności i śmiertelności. Ponad połowa populacji ludzi w wieku powyżej 65. roku życia ma nadciśnienie tętnicze definiowane jako wartość $\geq 140/90$ mm Hg. Silne dowody pochodzące z badań klinicznych usprawiedliwiają agresywne leczenie nadciśnienia tętniczego u ludzi w podeszłym wieku [15].

► Dostępność do wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów oraz opieka wykwalifikowanego zespołu pielęgniarskiego umożliwiają uzyskanie odpowiedniej jakości życia chorych, a z punktu widzenia systemu opieki zdrowotnej dobrych wyników leczenia ◄◄

Tabela 4. Zalecenia *European Best Practice Guidelines* [14] dotyczące nadciśnienia tętniczego u ludzi po transplantacji nerki

Nadciśnienie tętnicze po transplantacji nerki występuje często i jego etiologia jest wieloczynnikowa. Najczęstszymi przyczynami nadciśnienia tętniczego po transplantacji nerki są: nadciśnienie tętnicze przed transplantacją, przewlekła nefropatia nerki przeszczepionej oraz wpływ leczenia immunosupresyjnego. Zalecane jest dokładne monitorowanie i leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów po transplantacji nerki
Nadciśnienie tętnicze po transplantacji nerki prowadzi do wzrostu częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych oraz jest niezależnym czynnikiem ryzyka niewydolności nerki przeszczepionej [16]. Dlatego u takich pacjentów obowiązuje odpowiednia kontrola ciśnienia tętniczego (< 130/80 mm Hg u pacjentów bez białkomoczu, oraz < 125/75 mm Hg u pacjentów z białkomoczem). U pacjentów z białkomoczem oprócz odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego zaleca się stosowanie leków zmniejszających białkomocz
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie poddającym się właściwej kontroli i/lub pogorszeniem funkcji nerki, konieczna jest wnikliwa diagnostyka w celu ustalenia podłoża nadciśnienia tętniczego, ze szczególnym uwzględnieniem zwężenia tętnicy nerkowej

Tabela 5. Wpływ leków immunosupresyjnych na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Lek immunosupresyjny	Nadciśnienie tętnicze	Hiperlipidemia	Indukowanie cukrzycy	CIN/Białkomocz
Cyklosporyna A	++*	++	+	CIN*
Takrolimus	+*	+*	++*	CIN*
Kortykosteroidy	++	++	+++*	–
Sirolimus	–	+++	–	Białkomocz
Everolimus	–	+++	–	Białkomocz
Mykofenolan mofetilu	–	–	–	–
Mykofenolan sodu	–	–	–	–
Azatiopryna	–	–	–	–
Basiliksimab	–	–	–	–
Daclizumab	–	–	–	–

CIN (*calcineurin inhibitors nephrotoxicity*) — nefrotoksyczne działanie inhibitorów kalcineuryny; *— zależne od dawki

Zalecenia EBPG [14] dotyczące nadciśnienia tętniczego u ludzi po transplantacji nerki przedstawiono w tabeli 4.

Celem leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów w podeszłym wieku powinno być osiągnięcie zalecanych powyżej wartości, z tym, że redukcja ciśnienia powinna być stopniowa i nie powinna przekraczać wartości nietolerowanych przez pacjenta. U chorych źle tolerujących stopniowe obniżanie ciśnienia tętniczego oraz niewspółpracujących, powinno się przynajmniej dążyć do obniżenia ciśnienia skurczowego do wartości < 160 mm Hg [15, 17]. Nadciśnienie tętnicze u pacjentów w podeszłym wieku częściej niż u młodych jest sodowrażliwe. Stąd ograniczenie spożycia chlorku sodu powinno być zalecane przed lub jednocześnie z włączeniem leku obniża-

jącego ciśnienie tętnicze. Wiele można osiągnąć, modyfikując leczenie immunosupresyjne (tab. 5). Nowe kombinacje leków immunosupresyjnych, które minimalizują stosowanie leków steroidowych oraz leków z grupy inhibitorów kalcineuryny (cyklosporyna A, takrolimus), umożliwiają lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego. W większości przypadków niezbędna jest jednak farmakoterapia. Najczęściej stosowanymi lekami są: 1) leki moczopędne (tj. furosemid); 2) antagoniści wapnia (długodziałające pochodne dihydropyridynowe: nitrendipina, amlodipina) wykazujące właściwości nefroprotecyjne u pacjentów leczonych cyklosporyną A lub takrolimusem oraz 3) inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub inhibitory receptora angiotensy-

Tabela 6. Zalecenia *European Best Practice Guidelines* [14] dotyczące hiperlipidemii u pacjentów po przeszczepieniu nerki

U chorych po przeszczepieniu nerki profil lipidowy (cholesterol, cholesterol frakcji HDL, cholesterol frakcji LDL, triglicerydy) powinien być monitorowany przynajmniej raz do roku
U biorców przeszczepu zaburzenia lipidowe muszą być leczone celem utrzymywania stężenia cholesterolu/lipidów w rekomendowanych zakresach, uzależnionych od liczby czynników ryzyka
Leczenie zaburzeń lipidowych u pacjentów po transplantacji powinno być takie samo, jak u dializowanych z dodatkową modyfikacją leczenia immunosupresyjnego, jeżeli jest to wskazane
Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem występowania działań niepożądanych leków obniżających stężenie lipidów lub ich interakcji z lekami immunosupresyjnymi

ny II (AT₁) mające właściwości zarówno nfro-, jak i kardioprotekcyjne. U pacjentów z białkomoczem zalecane są ACE lub AT₁. Przed włączeniem leków z grupy ACE lub AT₁ konieczna jest ocena tętnicy nerkowej (Doppler USG), a w trakcie ich stosowania zaleca się kontrolowanie stężenia potasu, hemoglobiny i kreatyniny w surowicy. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być również leczeni innymi lekami o działaniu hipotensyjnym, takimi jak: 1) antagoniści receptorów α_1 (np. doksazosin); 2) antagoniści receptorów β (np. metoprolol, bisoprolol: *uwaga*: ryzyko wzrostu masy ciała) oraz 3) leki o działaniu β - i α -adrenolitycznym (np. carvedilol). Za pomocą wspomnianych leków nadciśnieniowych stosowanych czasami nawet w niewielkich dawkach, ale mających różne punkty uchwytu udaje się osiągnąć właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego u większości pacjentów.

Leki immunosupresyjne a ryzyko sercowo-naczyniowe

Zalecenie EBPG [14] dotyczące leczenia immunosupresyjnego jest następujące:

Terapia immunosupresyjna szczególnie lekami steroidowymi oraz inhibitorami kalcineuryny przyczynia się do występowania takich czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, hiperglikemia i te efekty są zależne od dawki leku. Redukcja dawki leku, wycofanie leku i/lub zmiana leku na inny mogą być skuteczne w kontroli działań niepożądanych.

Chorzy w podeszłym wieku są szczególnie narażeni na skutki działania leków steroidowych (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia węglowodanowe i zaburzenia lipidowe, otyłość, osteoporoza, jaskra, zaćma), stąd wskazane jest stosowanie niższych niż zazwyczaj dawek tych leków. Nie jest przy tym w pełni jasne, czy całkowite wycofanie leków steroidowych u chorych po transplantacji nerki

przyczynia się do zmniejszenia powikłań sercowo-naczyniowych. Chorzy w podeszłym wieku są bardziej podatni na nefrotoksyczne działanie inhibitorów kalcineuryny (CIN, *calcineurin inhibitors nephrotoxicity*), a należy zwrócić uwagę, że upośledzona funkcja nerki przeszczepionej jest również czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Potencjalne działania niepożądane (białkomocz, zaburzenia lipidowe) sirolimusa i everolimusa (inhibitory TOR, *target for rapamycin*), powinny być wzięte pod uwagę podczas podejmowania decyzji o rodzaju immunosupresji u ludzi w podeszłym wieku.

Hiperlipidemia

Zaburzenia lipidowe (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia) obserwowane są często u pacjentów po transplantacji nerki. Do ich powstania przyczyniają się takie czynniki, jak: wiek, płeć męska, otyłość, białkomocz, cukrzyca, jak również leczenie immunosupresyjne. Zalecenia EBPG [14] dotyczące hiperlipidemii przedstawiono w tabeli 6.

Leczenie hiperlipidemii u starszych pacjentów po przeszczepieniu nerki jest trudne ze względu na większe niż w grupie ludzi młodszych ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy stosować niewielkie dawki inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) (tj. fluwastatyna, atorwastatyna, simwastatyna). Ostrożność ta wynika z ich interakcji z cyklosporyną A lub takrolimusem [18] i możliwości powikłań w postaci miopatii rhabdomyolizy. Stężenie cholesterolu całkowitego powinno wynosić < 200 mg/dl, a cholesterolu-LDL < 130 mg/dl. Często z powodu działań niepożądanych leków nie jest możliwe uzyskanie zalecanych wartości. Wysokie stężenia triglicerydów w przypadku, gdy leczenie dietetyczne nie przynosi rezultatów, mogą być wskazaniem do leczenia

Tabela 7. Zalecenia *Expert Group on Renal Transplantation* [14] dotyczące cukrzycy potransplantacyjnej

Potransplantacyjną cukrzycę powinna być diagnozowana za pomocą regularnego oznaczania stężenia glukozy w surowicy na czczo (co 3 miesiące) i/lub glikozylowanej hemoglobiny (HbA_{1c}). Potransplantacyjną cukrzycę powinno się leczyć tak, aby osiągnąć normoglikemię

Terapia immunosupresyjna powinna być dostosowana tak, aby poprawić lub całkowicie zniwelować PTDM

PTDM (*post-transplant diabetes mellitus*) — cukrzyca potransplantacyjna

fibratami. Nie powinno się łączyć fibratów ze statynami u chorych otrzymujących inhibitory kalcyneuryny.

Pleiotropowe (antyproliferacyjne, przeciwzapalne) działanie statyn uzasadnia stosowanie tych leków u starszych chorych po transplantacji nerki.

Cukrzyca potransplantacyjna

U 20% pacjentów bez cukrzycy przed transplantacją nerki cukrzyca rozwija się w okresie 3 lat po transplantacji. Czynnikiem ryzyka wystąpienia potransplantacyjnej cukrzycy (PTDM, *post-transplant diabetes mellitus*) jest między innymi wiek (powyżej 60. roku życia — RR 2,60), płeć męska, otyłość oraz leczenie immunosupresyjne. Wystąpienie PTDM zwiększa ryzyko niewydolności nerki (RR 1,46) i zgonu chorego (RR 87) [19].

Zalecenia EBPG [14] dotyczące PTDM przedstawiono w tabeli 7.

Pacjenci w podeszłym wieku obok specjalistycznego leczenia cukrzycy wymagają zazwyczaj dłuższej edukacji i niejednokrotnie wsparcia ze strony bliskich.

Funkcja nerki przeszczepionej

Jednym z ważnych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych jest funkcja nerki przeszczepionej [20]. Stężenie kreatyniny po roku od transplantacji koreluje z ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wszystkie czynniki wpływające na funkcję nerki powinny być uwzględniane i jeżeli to możliwe powinny podlegać interwencji terapeutycznej. W ocenie funkcji nerki przeszczepionej należy brać pod uwagę wskaźnik filtracji kłębuszkowej, ponieważ stężenie kreatyniny ze względu na zazwyczaj niską masę mięśniową nie odzwierciedla w sposób adekwatny funkcji nerki. Stosując wzór do wyliczenia stopnia filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) (MDRD [*modification of diet in renal disease*], Cockrofta-Gaulta) należy również uwzględnić, czy otyłość lub niedobór masy ciała nie zawyżają kalkula-

cji odpowiednio we wzorze Cockrofta-Gaulta lub MDRD.

IMMUNOSUPRESJA U BIORCÓW W PODESZŁYM WIEKU

Planując protokół immunosupresyjny dla starszego biorcy, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:

1. Zmniejszoną skłonność do odrzucania przeszczepionego narządu u biorców w podeszłym wieku [7].

U ludzi w podeszłym wieku wykazano zmiany funkcjonalne i fenotypowe limfocytów T, przejawiające się zmienioną proliferacyjną reakcją limfocytów T na stymulację antygenową, oraz zmiany aktywności limfocytów B i makrofagów, co razem wzięte może upośledzać swoistą i nieswoistą odpowiedź immunologiczną. W zaleceniach EBPG (poziom wiarygodności C) pada stwierdzenie, że ryzyko infekcji jest większe, a odrzucania mniejsze u biorców w podeszłym wieku [7]. Nie wszystkie jednak doniesienia potwierdzają mniejszą częstość odrzucania przeszczepionej nerki przez ludzi w podeszłym wieku [21]. Być może typowe dla wieku starszego zaburzenia immunologiczne sprzyjają bardziej występowaniu infekcji niż odrzucaniu. Stąd zarówno leczenie immunosupresyjne, jak i profilaktyka infekcji muszą być szczególnie wnikliwie przemyślane.

2. Zwiększone, zależne od biorcy ryzyko rozwoju przewlekłej nefropatii nerki przeszczepionej.

Wykazano, że ryzyko wystąpienia przewlekłej nefropatii nerki przeszczepionej (CAN, *chronic allograft nephropathy*; wg nowej nomenklatury IF/TA — [*interstitial fibrosis/tubular atrophy*]), jest większe u starszych biorców i ma równorzędne znaczenie z ryzykiem CAN wynikającym z wieku dawcy [22]. Najprawdopodobniej czynniki zależne od biorcy, takie jak na przykład upośledzone procesy naprawcze oraz zaburzenia homeostazy ustroju (np. nad-

ciśnienie tętnicze, zaburzenia w gospodarce lipidowej i węglowodanowej, hiperhomocysteinemia), są odpowiedzialne za większą skłonność do CAN u starszych biorców. Analiza danych zUSRDS ujawniła, że najgorsze wyniki uzyskuje się, przeszczepiając starszemu biorcy nerkę od starszego dawcy. Według danych Narodowego Centrum Przeszczepiania Nerek w Wielkiej Brytanii (UKTSSA, *United Kingdom Transplant Support Service Authority*) 5-letnie przeżycie nerki u biorców powyżej 60. roku życia jest 2-krotnie lepsze, gdy wiek dawcy nie przekroczył 40 lat.

3. Zwiększone, zależne od dawcy ryzyko przewlekłej nefropatii nerki przeszczepionej. Wiek dawcy jest niezwykle ważnym czynnikiem wpływającym na rozwój CAN. Istnieje pogląd, że nerki od starszych dawców mają mniejszą masę nefronów i są bardziej podatne na uszkodzenie spowodowane niedokrwieniem, inhibitorami kalcyneuryny oraz ostrym odrzucaniem. Według niektórych autorów nerki od starszych dawców częściej niż od młodych podlegają procesowi ostrego śródmiąższowego odrzucania (niezależnie od wieku biorcy i ostrej martwicy cewek nerkowych) [23]. Prawdopodobnie spowodowane jest to wynikającą z wieku dawcy obecnością prozapalnych cytokin oraz zwiększoną ekspresją ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) na komórkach nabłonków cewek i śródbłonnków, indukującą silniejszą odpowiedź immunologiczną biorcy.

4. Zwiększone ryzyko infekcji. W pierwszym roku po transplantacji infekcje są najczęstszą przyczyną zgonów wśród starszych biorców. Według EBPG u starszych biorców immunosupresja może być mniej intensywna, przy tym nie dotyczy to chorych wysokoimmunizowanych oraz tych, którzy stracili poprzedni przeszczep z powodu wczesnego ostrego odrzucania (poziom wiarygodności C) [7]. Biorąc pod uwagę ryzyko infekcji, należy u starszych biorców dłużej stosować profilaktykę przeciwbakteryjną, przeciwwirusową, przeciwgrzybiczą i przeciwpierwotniakową oraz rozważyć stosowanie od 6. miesiąca po transplantacji odpowiednich szczepionek przeciw grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc. Przebieg infekcji jest zazwyczaj długo bezobjawowy, dlatego monitorowanie wiremii (cytomegalowirus), bakterii, posiewów płwociny

w przypadku infekcji górnych dróg oddechowych jest pomocne we wcześniejszym diagnozowaniu i leczeniu infekcji, które w przeciwnym razie, często w formie piorunującej, mogą przerodzić się w fatalne w skutkach choroby.

5. Zmienioną farmakokinetykę leków.

W starszym wieku dochodzi do wynikających z procesu starzenia się zmian w organizmie, które potencjalnie mogą wpływać na metabolizm leków. Zmienia się wchłanianie i biodostępność leków, wątrobowy i nerkowy metabolizm leków oraz ich wydalanie. Zmniejszona mikrosomalna aktywność cytochromu P-450 powoduje wolniejszą eliminację takich leków, jak inhibitory kalcyneuryny, inhibitorów TOR, leki steroidowe. Zależne od wieku zmiany w motoryce przewodu pokarmowego (opóźnione opróżnianie żołądka, wydłużony czas pasażu jelitowego), zmniejszony wątrobowy przepływ krwi, zmniejszony trzewny przepływ krwi, wpływają na wchłanianie leków. Mniejsze wiązanie z białkami powoduje większą dostępność wolnych aktywnych form leku (np. kwas mykofenolowy). Zmniejszony wątrobowy przepływ krwi oraz zmniejszona filtracja kłębuszkowa powodują gorszą eliminację leków. Większa zawartość tkanki tłuszczowej może prowadzić do kumulacji leków lipofilnych (np. inhibitory kalcyneuryny). Powyższe uwarunkowania sprawiają, że zmienia się farmakodynamika stosowanych leków. Rośnie tym samym ryzyko interakcji leków oraz ich działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę powyższe uwarunkowania przy doborze immunosupresji u starszych biorców, należy balansować między immunosupresją skuteczną, zapobiegającą ostremu odrzucaniu, a immunosupresją zbyt silną, stanowiącą ryzyko infekcji, nefrotoksyczności, osteoporozy, PTDM, zaburzeń lipidowych, nowotworu itd. Planując protokół immunosupresyjny, należy uwzględnić wpływ leków immunosupresyjnych na i tak zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe.

OGÓLNE ZASADY OPIEKI U CHORYCH W PODESZŁYM WIEKU PO TRANSPLANTACJI NERKI

1. Długoterminowa opieka medyczna prowadzona pod nadzorem nefrologa/transplantologa obejmująca:

- monitorowanie funkcji przeszczepionej nerki oraz leczenie immunosupresyjne;
 - monitorowanie pod kątem choroby sercowo-naczyniowej, infekcji, działań niepożądanych stosowanych leków, jak również możliwości rozwoju nowotworu.
2. Dostęp do specjalistów innych dziedzin: na przykład lekarza rodzinnego, kardiologa, diabetologa, onkologa, dermatologa, ortopedy itd.
 3. Odpowiednia edukacja chorych umożliwiająca świadomą współpracę pomiędzy pacjentem a zespołem terapeutycznym.

Piśmiennictwo

1. USRDS data system report 1999. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34 (supl. 1): 57.
2. Cameron J.S. Renal transplantation in elderly. *Int. Urol. Nephrol.* 2000; 32: 193–201.
3. European Best Practice Guidelines for renal Transplantation (Part 1). Standards of graft and patient survival 2000; 15 (supl. 7): 83–84.
4. Ismail N., Hakim R.M., Helderman J.H. Renal replacement therapies in the elderly: part II: transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 23: 1–15.
5. Schaubel D., Desmeules M., Mao Y., Jeffery J., Fenton S. Survival experience among elderly end-stage renal disease. A controlled comparison of transplantation and dialysis. *Transplantation* 1995; 60: 1389–1394.
6. Bonal J., Cleries M., Velea E. and the renal registry committee. Transplantation versus haemodialysis in elderly patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 261–264.
7. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 1). Individual risk factors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (supl. 7): 20–25.
8. Sarnak M.J., Levy A.S., Schoolwerth A.C. i wsp. Kidney disease as risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2154–2180.
9. Chruściel B., Stompór T., Sulowicz W. i wsp. Chorobowość i śmiertelność wśród chorych dializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.* 1999; 3: 159–174.
10. Cantarovich D., Baatard R., Baranger T. i wsp. Cadaveric renal transplantation after 60 years of age. A single center experience. *Transplant. Int.* 1994; 7: 33–38.
11. Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002; 106: 2207–2211.
12. Dębska-Ślizień A. Przeszczepianie nerek u ludzi w podeszłym wieku. *Gerontologia Polska* 2006; 4: 1–5.
13. Dębska-Ślizień A., Lizakowski S., Wołyniec W. i wsp. Renal Transplantation in dialysis patients with the history of coronary artery bypass grafting and cardiac valve replacement. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (1): 45–50.
14. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 2). Cardiovascular risk. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 4): 24–30.
15. Sander G.E. High pressure in the geriatric population: treatment consideration. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2002; 11: 223–232.
16. Opelc G., Wujciak T., Ritz E. i wsp. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int.* 1998; 53: 217–222.
17. Bernardo J.F., McCauley J. Drug therapy in transplant recipients. Special Consideration in the elderly with comorbid conditions. *Drugs Aging* 2004; 21 (5): 323–348.
18. Bae J., Jarcho J.A., Denton M.D. i wsp. Statin specific toxicity in organ transplant recipients: case report and review of the literature. *J. Nephrol.* 2002; 15 (3): 317–319.
19. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D., Matas A.J. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 2003; 3 (2): 178–185.
20. Meier-Kriesche H.U., Baliga R., Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1291–1295.
21. Dębska-Ślizień A., Jankowska M., Wołyniec W. i wsp. Renal transplantation In elderly recipients-one centre experience. *Transplantation* 2007; 83 (9): 1188–1192.
22. Meier-Kriesche H.U., Ojo A., Cibrik D.M. i wsp. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation* 2000; 70: 306–310.
23. Schratzberger G., Mayer G. Age and renal transplantation: an interim analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 471–476.