



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Krzysztof Dziewanowski¹, Radosław Drozd¹, Urszula Broś², Marek Drożdżik²¹Oddział Nefrologii i Transplantacji Nerek Ośrodka Nefrologiczno-Transplantacyjnego Samodzielnego Szpitala Publicznego w Szczecinie²Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Nefropatia wywołana inhibitorami kalcyneuryny u chorych po przeszczepieniu serca jako jeden z istotnych problemów współczesnej transplantologii

Nephropathy induced by calcineurin inhibitors in patients after heart transplantation as one of the important problems of modern transplantation

ABSTRACT

This paper addresses the problem of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity (cyclosporine A [CsA], tacrolimus) in patients after heart transplantation. Based on literature data, the authors draw attention to side effects of the drugs, which in extreme cases may lead to kidney replacement therapy. The authors outline measures that can be applied in order to reduce risk of this complication, mostly by therapy indi-

vidualization, use of appropriate induction (anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibodies) and m-TOR inhibitor replacement therapy. Studies on new drugs are also promising (*e.g.* voclosporin), which has low nephrotoxic potential and prevents graft rejection more effectively than CsA.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 4, 209–214

Key words: heart transplantation, immunosuppression, nephrotoxicity

Przeszczepienia serca stały się obecnie postępowaniem z wyboru w leczeniu chorych z trwałym, niepoddającym się leczeniu zachowawczemu uszkodzeniem mięśnia sercowego. Najczęstsze przyczyny stanowiące wskazanie do przeszczepienia serca u dorosłych to zaawansowana kardiomiopatia powstała w wyniku progresji choroby wieńcowej, kardiomiopatia pozapalna oraz zejściowe postacie ciężkich wad zastawkowych serca. U dzieci najczęstsze przyczyny kwalifikacji do transplantacji to ciężkie wrodzone wady serca, różnego typu kardiomiopatie (rozstrzeniowa, przerostowa, restryk-

cyjna), zapalenie mięśnia sercowego, ciężka niewydolność krążenia powstała w wyniku złożonych wad zastawkowych serca. Liczba wykonywanych przeszczepień jest znaczna, choć nadal niewystarczająca — głównie z powodu braku dostatecznej liczby dawców. W skali światowej około połowę wszystkich transplantacji serca wykonuje się w Stanach Zjednoczonych, a pozostałą część głównie w Europie. W Polsce, w 5 ośrodkach transplantacyjnych, średnio wykonuje się około 100 transplantacji rocznie [1]. Obecne wyniki przeszczepiania serca są dobre. Roczne przeżycie chorych

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Krzysztof Dziewanowski
Oddział Nefrologii i Transplantacji Nerek
Ośrodek Nefrologiczno-Transplantacyjny
Samodzielny Szpital Publiczny
ul. Arkońska 4, 71–455 Szczecin
tel.: 91 813 96 11/96 10
faks: 91 813 96 19
e-mail:
krzysztof.dziewanowski@gmail.com

▶▶ Ich działanie polega na selektywnym hamowaniu odpowiedzi immunologicznej. Leki te łączą się z cyklofiliną (głównie typu A), tworząc kompleks CsA/takrolimus + cyklofilina, który po dotarciu do komórek wiąże kalcyneurynę odpowiedzialną za fosforyzację czynnika jądrowego w limfocytach ◀◀

wynosi ponad 80%, a 5-letnie — około 70%. Blisko 90% chorych osiąga po transplantacji pełną wydolność fizyczną i psychiczną. Ogromna poprawa wyników, która zaznaczyła się zwłaszcza w ostatnich latach, była możliwa dzięki zsumowaniu się wielu korzystnych czynników, takich jak: coraz większe doświadczenie zespołów transplantacyjnych, udoskonalenie samej techniki transplantacji i przechowywania pobranych narządów, unowocześnienie i poprawa jakości aparatury stosowanej przy przeszczepieniach, czy wreszcie — co wydaje się najistotniejsze — stosowanie coraz bardziej efektywnego leczenia immunosupresyjnego.

Początkowe, nie najlepsze wyniki transplantacji w latach 60. i 70. ubiegłego wieku w dużym stopniu zależały od niewystarczającej immunosupresji opartej na immuranie i steroidoterapii. Przełomem stało się zastosowanie cyklosporyny A (CsA — lata 80. ubiegłego wieku). Lek ten początkowo łączono ze steroidami, jednak wykazano jeszcze lepsze wyniki terapii trójlekowej (CsA + steroidy + immuran). W kolejnych latach coraz więcej ośrodków w zastępstwie CsA stosowało takrolimus, co wiązało się z doniesieniami, że taka konwersja powoduje nie tylko poprawę gospodarki lipidowej u tych chorych, ale również zmniejsza odsetek ostrych reakcji odrzuceniowych [2–5].

Również obecnie w zdecydowanej większości ośrodków zamiast immurany stosuje się mykofenolan mofetilu (MMF, *mycophenolate mofetil*), ponieważ stwierdzono, że jego połączenie z inhibitorami kalcyneuryny i steroidami powoduje statystycznie znamienne zwiększenie odsetka chorych żyjących po 1. roku po przeszczepieniu serca [6–10].

W piśmiennictwie coraz częściej podkreśla się również potrzebę wczesnego zmniejszenia dawki, a nawet zaprzestania podawania steroidów, gdyż korzyści z takiej decyzji (normalizacja ciśnienia tętniczego, wyrównanie gospodarki węglowodanowej i lipidowej, utrzymanie masy kostnej, zmniejszenie odsetka powikłań infekcyjnych) z reguły są większe niż ewentualne ryzyko wystąpienia procesu odrzuceniowego [2, 11–13].

W wielu ośrodkach bezpośrednio po transplantacji serca stosuje też rutynowo indukcję króliczą immunoglobuliną antytymocytarną (ATG, *antithymocyte globulin*) lub antylimfocytarną bądź też przeciwciała blokujące receptory dla interleukiny 2 (IL-2) (bazyliksymab, daklizumab), co zwłaszcza w pierwszym okresie wiąże się z obniżeniem odsetka epizodów ostrego odrzucania i pozwala niekiedy

zmniejszyć początkową dawkę steroidów czy inhibitorów kalcyneuryny [13–18].

Niezależnie jednak od strategii leczniczej poszczególnych ośrodków podstawowymi lekami immunosupresyjnymi stosowanymi u chorych po przeszczepieniu serca pozostają inhibitory kalcyneuryny. Ich działanie polega na selektywnym hamowaniu odpowiedzi immunologicznej. Leki te łączą się z cyklofiliną (głównie typu A), tworząc kompleks CsA/takrolimus + cyklofilina, który po dotarciu do komórek wiąże kalcyneurynę odpowiedzialną za fosforyzację czynnika jądrowego w limfocytach. Efektem jest hamowanie wytwarzania IL-2, głównej cytokiny biorącej udział w aktywacji limfocytów. Inhibitory kalcyneuryny hamują też aktywność innych czynników transkrypcyjnych, między innymi czynnika jądrowego aktywacji komórek. Stymulują ponadto wydzielanie czynnika transformującego beta (TGF-beta, *transforming growth factor beta*), przez co wpływają hamująco na inne komórki immunokompetentne (makrofagi, monocyty, komórki dendrytyczne, komórki prezentujące antygen). Leki te działają również na limfocyty beta, zmniejszając ekspresję liganda dla cząsteczki CD-40. Jednak ich stosowanie, szczególnie długotrwałe, głównie w dużych dawkach, wiąże się z niebezpieczeństwem wystąpienia wielu objawów niepożądanych, takich jak: nefrotoksyczność, neurotoksyczność, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia (głównie hipercholesterolemia), hipomagnezemia, hiperkaliemia, kwasica metaboliczna czy zwiększona predyspozycja do chorób nowotworowych. Częstymi objawami w przypadku leczenia CsA są przerost dziąseł i hirsutyzm, natomiast po takrolimisie występuje większa predyspozycja do hiperglikemii i polekowej cukrzycy, a także do wypadania włosów i łysienia. W niektórych przypadkach, zwłaszcza po leczeniu CsA, może też wystąpić zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS, *haemolytic-uraemic syndrome*) wyrażający się występowaniem zakrzepów w naczyniach kłębuszków nerkowych i małych naczyniach nerkowych, czemu z reguły towarzyszą niedokrwistość hemolityczna, retencja płynów i podwyższone ciśnienie tętnicze.

Szczególnie groźnym następstwem stosowania inhibitorów kalcyneuryny jest ich nefrotoksyczność — ostra lub przewlekła. Nefrotoksyczność ostra występuje wtórnie w wyniku działania powodującego obkurczenie naczyń wewnątrznerkowych. W badaniach histologicznych stwierdza się izometryczną wakuolizację i obecność olbrzymich mitochondriów

w komórkach cewek bliższych. Proces z reguły jest odwracalny i ustępuje po zmniejszeniu dawek lub odstawieniu leków. Nefrotoksyczność przewlekła powstaje jako następstwo długotrwałego, przetrwałego obkurczenia naczyń wewnątrznerkowych i wtórnego niedotlenienia mięszu nerek. Wpływają na nią również między innymi TGF-beta i osteopontyna — czynniki odpowiedzialne głównie za pasmowate włóknienie mięszu nerek.

Dawki przyjmowanej przez chorych doustnie CsA mieszczą się w szerokich granicach, wynosząc 0,5–10 mg/kg mc./dobę. Dość często obserwuje się nieproporcjonalne stężenie tego leku we krwi w porównaniu z wielkością przyjmowanej dawki. Dlatego stężenia te się monitoruje i to zarówno w przypadku stosowania CsA, jak i takrolimusu. Oznacza się tak zwane C_0 — stężenie leku we krwi 12 godzin po jego doustnym przyjęciu. Czasami też oznacza się pole pod krzywą (AUC, *area under curve*) będące sumą 6 kolejnych oznaczeń stężenia leku wykonywanych w ciągu 4 godzin od chwili przyjęcia (średnio 5000 ng/ml). Przyjmuje się, że stężenie C_0 dla CsA w początkowym okresie po transplantacji powinno wynosić 400 ng/ml, później zaś 150–250 ng/ml. Zalecane stężenie takrolimusu (C_0) we krwi początkowo powinno się mieścić w zakresie 15–20 ng/ml, a później w granicach 5–8 ng/ml. Zwykle dawki tego leku ustalone zależnie od okresu po transplantacji serca i jego stężenia we krwi wahają się od $2 \times 0,15$ mg/kg mc./dobę do $2 \times 0,05$ mg/kg mc./dobę.

Terapia prowadzona tymi lekami i według takich zasad w większości przypadków zabezpiecza przed wystąpieniem procesów odrzuceniowych. Minimalizuje też ryzyko pojawienia się objawów niepożądanych. U niemałej grupy chorych zdarza się jednak, że w wyniku długotrwałego stosowania tych leków (głównie CsA) dochodzi do przewlekłej nefropatii z następową terminalną niewydolnością nerek.

W ośrodku autorów w ciągu ostatnich kilkunastu lat z powodu tego powikłania leczono 3 chorych po transplantacji serca. U jednego pacjenta wykonano udane przeszczepienie nerki, u drugiego dializy są kontynuowane, trzeci zaś po kilku latach dializoterapii zmarł wskutek nasilających się objawów niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Podsumowując przedstawione przypadki oraz doniesienia z piśmiennictwa, autorzy chcieliby zwrócić uwagę na wcale niemarginalne niebezpieczeństwo rozwoju przewlekłej nefropatii spowodowanej stosowaniem u chorych

po transplantacji serca inhibitorów kalcyneuryny. Groźba taka jest realna mimo przestrzegania zaleceń dotyczących dawek tych leków i mimo nieprzekraczania i monitorowania ich stężeń we krwi. Paradoksalnie, lecząc tych pacjentów standardowo, można się w niektórych przypadkach sprzeciwić podstawowej zasadzie medycyny, która brzmi „przede wszystkim nie szkodzić”. Część chorych dzięki stosowanej terapii immunosupresyjnej jest skutecznie chroniona przed reakcją odrzuceniową, a jednocześnie wpędzana w kolejną katastrofę kliniczną, jaką jest rozwój przewlekłej nefropatii z następową potrzebą leczenia dializacyjnego lub przeszczepienia nerki. Wagę powyższego problemu podkreślają liczni autorzy. Garrido i wsp. [11] zwrócili uwagę na zależność między utrzymaniem się wysokich stężeń CsA we krwi chorych po przeszczepieniu serca a częstością występowania przewlekłej niewydolności nerek. Lindelöv i wsp. [9] oceniali przebieg choroby u 200 chorych, u których wykonano przeszczepienie serca w *Sahlgrenska University Hospital* w Goteborgu w Szwecji. W czasie 9 lat obserwacji u 44% z nich stwierdzono pogorszenie funkcji nerek. Autorzy wiążą to głównie z wiekiem biorców oraz stosowaną supresją (zwłaszcza CsA). Co interesujące, stosowanie statyn, antagonistów wapnia czy inhibitorów konwertazy angiotensyny nie wpłynęło istotnie statystycznie na funkcję nerek [9]. Hsu i wsp. [17] oceniali funkcję nerek u 132 biorców serca, u których przeszczepienia wykonano w latach 1992–2002 na Tajwanie. Stwierdzili oni istotny wzrost występowania przewlekłej niewydolności nerek — w ciągu 10 lat odsetek przewlekłych nefropatii zwiększył się z początkowych 7% do 57% [17]. Przewlekła niewydolność nerek jest częstym powikłaniem u chorych nie tylko serca po transplantacji. Ojo i wsp. [19] oceniali 69 321 chorych ze Stanów Zjednoczonych, u których wykonano nierkowe przeszczepienia narządów w latach 1999–2000. Po 5 latach u 11 426 (16,5%) z nich stwierdzono objawy przewlekłej niewydolności nerek. Zależnie od przeszczepionego narządu odsetek przewlekłych niewydolności nerek wahał się od 7% (przeszczepienia serca i płuc) do 21% (przeszczepienia jelit). Dołączenie się niewydolności nerek znacznie zmniejszało szansę przeżycia tych pacjentów [19]. Jak zatem rozwiązać ten złożony problem z korzyścią dla chorego? Odpowiedź nie jest jednoznaczna. Poszczególni autorzy proponują różnego typu optymalizację stosowanej terapii. W wielośrodkowych badaniach z randomiza-

▶▶ Nefrotoksyczność przewlekła powstaje jako następstwo długotrwałego, przetrwałego obkurczenia naczyń wewnątrznerkowych i wtórnego niedotlenienia mięszu nerek. Wpływają na nią również między innymi TGF-beta i osteopontyna — czynniki odpowiedzialne głównie za pasmowate włóknienie mięszu nerek◀◀

▶▶W piśmiennictwie podkreśla się szczególnie korzystny wpływ zarówno daklizumabu, jak i bazyliksymabu (preparatu *Simulekt*[®]) — humanizowanych przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorom interleukiny 2 (anty-IL-2R Ab)◀◀

▶▶W wielu ośrodkach transplantacyjnych w terapii immunosupresyjnej u chorych po przeszczepieniu serca coraz szerzej stosuje się inhibitory sygnału proliferacji (tzw. również inhibitory białka m-TOR) — sirolimus lub everolimus◀◀

▶▶Uważa się, że całkowite odstawienie steroidów jest możliwe nawet 3 miesiące po transplantacji serca, zwłaszcza gdy korzyści wynikające z tej decyzji górują nad ryzykiem wystąpienia reakcji ostrego odrzucenia przeszczepu◀◀

cją przeprowadzonych w 9 centrach transplantacyjnych w Stanach Zjednoczonych i Europie u 98 chorych po przeszczepieniu serca wykazano dobry efekt zastosowania MMF skojarzonego z daklizumabem (preparatem *Zenapax*[®]) przy braku efektu nefrotoksycznego [10, 13].

W piśmiennictwie podkreśla się szczególnie korzystny wpływ zarówno daklizumabu, jak i bazyliksymabu (preparatu *Simulekt*[®]) — humanizowanych przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorom interleukiny 2 (anty-IL-2R Ab). Stosowane w leczeniu indukcyjnym opóźniają one czas przyjęcia przez chorych po operacji przeszczepienia pierwszej dawki inhibitorów kalcyneuryny, zmniejszając jednocześnie odsetek ostrych reakcji odrzuceniowych i ryzyko wystąpienia nefropatii pocyklosporynowej [11, 13, 14, 17, 18, 20]. W wielu ośrodkach transplantacyjnych w terapii immunosupresyjnej u chorych po przeszczepieniu serca coraz szerzej stosuje się inhibitory sygnału proliferacji (tzw. również inhibitory białka m-TOR) — sirolimus lub everolimus [21]. Zamiennie z MMF podaje się je przede wszystkim w przypadku nawracającego odrzucenia komórkowego lub nietolerancji tego leku, głównie u pacjentów obciążonych wywiadem nowotworowym bądź ze współistniejącym procesem nowotworowym. Natomiast zamiennie z inhibitorami kalcyneuryny w połączeniu z MMF lub mykofenolanem sodu podaje się je chorym z rozwijającą się niewydolnością nerek, ponieważ wykazują słabe działanie nefrotoksyczne. W badaniach z randomizacją przeprowadzonych w 11 ośrodkach europejskich oceniano 83 biorców serca w okresie do roku po wykonanych transplantacjach. Chorzy byli podzieleni na dwie grupy, z których — oprócz immuranu i steroidów — jedna otrzymywała CsA, a druga sirolimus. W okresie obserwacji trwającej 8–52 tygodni po przeszczepieniu stwierdzono statystycznie znamienne różnice na korzyść grupy przyjmującej sirolimus [22–25]. Glikokortykosteroidy stosuje się w przypadku transplantacji serca zwykle w okresie okołoperacyjnym, w dużych dawkach (do 1 g bursztynianu metylprednizolonu/d.), po czym stopniowo się je zmniejsza, zwykle w przeliczeniu na prednizon od 1 mg/kg mc./dobę do mniej niż 2,5 mg/kg mc./dobę. Uważa się, że całkowite odstawienie steroidów jest możliwe nawet 3 miesiące po transplantacji serca, zwłaszcza gdy korzyści wynikające z tej decyzji (normalizacja ciśnienia tętniczego, glikemii i gospodarki lipidowej, utrzymanie masy kost-

nej, zmniejszenie masy ciała — steroidopochodnego zespołu Cushinga, obniżenie ryzyka powikłań infekcyjnych), górują nad ryzykiem wystąpienia reakcji ostrego odrzucenia przeszczepu [2, 4, 8, 11].

Podsumowując powyższe dane, autorom wydaje się, że — podobnie jak w leczeniu pacjentów po przeszczepieniu nerek — również u chorych po transplantacji serca na pierwszym miejscu należałoby umieścić potrzebę indywidualizacji terapii immunosupresyjnej. Mogłaby ona między innymi polegać na tym, że u dzieci i młodzieży z immunologiczną (pozapalną) przyczyną uszkodzenia mięśnia sercowego, w przypadku braku lub słabej zgodności w układzie HLA między dawcą a biorcą, oraz przy istotnie podwyższonym mianie przeciwciał antylimfocytarnych, od samego początku należałoby rozważyć zastosowanie bardziej intensywnej supresji, zalecając indukcję (najlepiej przeciwciałami monoklonalnymi dla receptorów IL-2), zastępując jednocześnie CsA takrolimusem, a immuran — mykofenolanem. Pacjentom z pierwotnie lub wtórnie upośledzoną funkcją nerek, w celu obniżenia ryzyka wystąpienia bądź postępu przewlekłej nefropatii po zastosowaniu inhibitorów kalcyneuryny, można by zaproponować zastąpienie ich inhibitorami m-TOR bądź podawanie dużych (pod kontrolą stężenia we krwi) dawek mykofenolanu, przy zminimalizowanej dawce CsA albo, jeszcze lepiej, takrolimusu (preferowane wówczas stężenie C₀ dla CsA oscylowałby w granicach 100 ng/ml, a takrolimusu 3–4 ng/ml). Ewentualne procesy odrzuceniowe mogłyby być tłumione przez podawanie wlewów metyloprednizolonu czy przeciwciał poliklonalnych (ATG, *thymoglobulina*), rzadziej monoklonalnych (OKT-3). Wydaje się również, że w przyszłości w indukcji większa rola będzie przypadać blokerom receptorów IL-2. Nie ustają dążenia do uzyskiwania coraz bardziej skutecznych leków immunosupresyjnych, które jednocześnie wykazywałyby zminimalizowane działania niepożądane, zwłaszcza nefrotoksyczne. Obecnie w II lub III fazie badań klinicznych są leki w postaci małych cząstek, takie jak woklosporyna, inhibitor JAK-3 (CP-690550), inhibitor kinazy białek AEB-071 czy bortezomib — hamujący odpowiedź humoralną. Testowane są również leki biologiczne, takie jak bloker kostymulacji — belatacept (zarejestrowany w Europie 2011 r.) oraz przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw cząsteczkom adhezyjnym (efalizumab). Wydaje się, że najbardziej obie-

cującym lekiem jest woklosporyna (ISA-247) — półsyntetyczny analog cyklosporyny, od której różni się silniejszym działaniem hamującym kalcyneurynę przy mniejszej nefrotoksyczności [12, 22, 26].

Identyfikacja czynników predysponujących do rozwoju niewydolności nerek u pacjentów po przeszczepieniu serca w leczeniu immunosupresyjnym może się przyczynić do obniżenia ryzyka tego powikłania. Niektóre dane farmakogenetyczne dowodzą, że polimorfizm kinazy białkowej C-beta genu (PRKCB;rs11074606), który bierze udział w aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron, może u takich biorców w istotny sposób wpływać na filtrację kłębuszkową [27].

De Denus i wsp. [28] wykazali, że pacjenci z genotypem CYP3A5*3 po przeszczepieniu serca długotrwale leczeni inhibitorami kalcyneuryny cechują się większą predyspozycją do rozwoju niewydolności nerek. Podobnie polimorfizm genu TGF-beta (w kodonie 10 [Leu do Pro] i kodonie 25 [Arg do Pro]) określono u pacjentów po przeszczepieniu serca jako predysponujący do schyłkowej niewydolności nerek związanej ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny [29]. Jest prawdopodobne, że te spostrzeżenia oraz dalsze badania w tym

zakresie mogą być w przyszłości istotną wskazówką do wyboru optymalnej immunosupresji u takich chorych.

Reasumując, autorzy chcieliby podkreślić, że optymalizacja leczenia immunosupresyjnego u chorych po przeszczepieniach serca jest nadal problemem trudnym i nie do końca rozwiązany. Wymaga dużego doświadczenia klinicznego i wnikliwej diagnostyki (m.in. monitorowania we krwi stężeń stosowanych leków immunosupresyjnych, wewnątrznaczyniowej oceny doplerowskiej naczyń wieńcowych, kontrolnych badań koronarograficznych, szybkiej i miarodajnej oceny materiału punkcyjnego z mięśnia sercowego itp.). Podstawami takiego postępowania są indywidualizacja terapii i możliwość wyboru z całego wachlarza leków i schematów immunosupresyjnych tych najbardziej korzystnych i w optymalnej dla konkretnego pacjenta dawce. Autorzy mają nadzieję, że postępowanie to może zminimalizować ryzyko niekorzystnego działania tych leków, w tym efektu nefrotoksycznego, i przynajmniej część chorych uchronić przed rozwojem przewlekłej niewydolności nerek. Powyższe doniesienie to głos autorów w dyskusji, gdyż zagadnienie to wymaga z pewnością dalszych badań klinicznych i wielośrodkowych porównań.

▶▶Wydaje się, że najbardziej obiecującym lekiem jest woklosporyna (ISA-247) — półsyntetyczny analog cyklosporyny, od której różni się silniejszym działaniem hamującym kalcyneurynę przy mniejszej nefrotoksyczności◀◀

▶▶Pacjenci z genotypem CYP3A5*3 po przeszczepieniu serca długotrwale leczeni inhibitorami kalcyneuryny cechują się większą predyspozycją do rozwoju niewydolności nerek. Podobnie polimorfizm genu TGF-beta określono u pacjentów po przeszczepieniu serca jako predysponujący do schyłkowej niewydolności nerek związanej ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny. Jest prawdopodobne, że te spostrzeżenia oraz dalsze badania w tym zakresie mogą być w przyszłości istotną wskazówką do wyboru optymalnej immunosupresji u takich chorych◀◀

STRESZCZENIE

W pracy poruszono problem nefrotoksyczności inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyny [CsA], takrolimusu) u chorych po przeszczepieniu serca. Na podstawie danych z piśmiennictwa i własnego doświadczenia autorzy zwracają uwagę na ich działania niepożądane, które w skrajnych przypadkach mogą doprowadzić nawet do potrzeby leczenia nerkozastępczego u takich chorych. Obniżenie ryzyka tego powikłania widzą oni głównie w indywidualizacji terapii, szerszym stosowaniu leczenia indukcyjnego (głównie przeciwciałami monoklonalnymi dla receptorów interleukiny 2) oraz w zastępczym stosowaniu inhibitorów m-TOR. Nadzieję budzą

też badania nad nowymi lekami, zwłaszcza nad woklosporyną, która odznacza się małą nefrotoksycznością przy silniejszym od CsA działaniu przeciwodrzuceniowym. Autorzy uważają też, że przyszłość terapii immunosupresyjnej u takich pacjentów leży też w badaniach farmakogenetycznych służących wcześniejszemu stwierdzeniu ewentualnej predyspozycji genetycznej do wystąpienia nefropatii po zastosowaniu inhibitorów kalcyneuryny i zastąpieniu w takich przypadkach tej grupy leków innymi lekami immunosupresyjnymi pozbawionymi działania nefrotoksycznego.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 4, 209–214

Słowa kluczowe: transplantacja serca, immunosupresja, nefrotoksyczność

1. Czerwiński J., Antoszkiewicz K., Łęgowska B. i wsp. Collected and transplantation of organs in Poland. *Biul. Inf. Poltransplant.* 2014; 1: 4.
2. Al Aly Z., Abbas S., Moore E. i wsp. The natural history of renal function following orthotopic heart transplant. *Clin. Transplant.* 2005; 19: 683–689.
3. Grimm M., Rinaldi M., Yonan N.A. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients — a large European trial. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 1387–1397.
4. Hornberger J., Best J., Geppert J. i wsp. Risks and costs of end-stage renal disease after heart transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1763–1770.
5. Kirklin J.K., Naftel D.C., Bourge R.C. i wsp. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: a ten-year multi-institutional study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 881–890.
6. Bruschi G., Botta L., Colombo T. i wsp. Combined heart and kidney transplantation: long-term analysis of renal function and major adverse events at 20 years. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 1283–1285.
7. Dandel M., Lehmkühl HB., Konsalla C. i wsp. Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients outcome after heart transplantation. *Transpl. Immunol.* 2010; 23: 93–103.
8. Hosenpud J.D. Immunosuppression in cardiac transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2749–2750.
9. Lindelöw B., Bergh C.H., Herlitz H. i wsp. Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000 11: 951–957.
10. Manito N., Rabago G., Palomo J. i wsp. Improvement in chronic renal failure after mycophenolate mofetil introduction and cyclosporine dose reduction: four-year results from a cohort of heart transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2011; 43: 2699–706.
11. Garrido I.P., Crespo-Leiro M.G., Panaigua M.J. i wsp. Independent predictors of renal dysfunction after heart transplantation in patients with normal pretransplant renal function. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1226–1230.
12. Oko A. Nowe trendy immunosupresji po przeszczepieniu nerki. *Forum Nefrol.* 2011; 4: 242–245.
13. Rosenberg PB., Vriesendorp A.E., Drazner M.H. i wsp. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1327–1331.
14. Backman L., Morales JM. Is nonnephrotoxic immunosuppression a possibility? *Transplantation* 2000; 69 (12 supl.): 5527–5530.
15. Cooper J.E., Wiseman A.C. Novel immunosuppressive agents in Sidney transplantation. *Clin. Nephrol.* 2010; 73: 333–343.
16. Durrbach A., Postana J.M., Pearson T. i wsp. A phase III study of Belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extender criteria donors (BENEFIT EXT study). *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 547–557.
17. Hsu R.B., Chen R.I., Lin C.H. i wsp. Renal dysfunction after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *J. Formos. Med. Assoc.* 2005; 104: 482–486.
18. Zuckermann A.O., Grimm M., Czerny M. i wsp. Improved long-term results with thymoglobulin induction therapy after cardiac transplantation: a comparison of two different rabbit-antithymocyte globulins. *Transplantation* 2000; 69: 1890–1898.
19. Ojo A.O., Held P.J., Port F.K. i wsp. Chronic renal failure after transplantation of a non-renal organ. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 935–940.
20. Kaplinsky E., Gonzalez-Costello J., Manito N. i wsp. Renal function improvement after conversion to proliferation signal inhibitors during long-term follow-up in heart transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2012; 44: 2564–2566.
21. Mancini D., Pinney SW., Burkhoff D. i wsp. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003; 108: 48–53.
22. Chinnock T.J., Shankel T., Deming D. i wsp. Calcineurin inhibitor minimization using sirolimus leads to improved renal function in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr. Transplant.* 2011; 15: 746–749.
23. Eisen H.J., Tuzcu E.M., Dorent R. i wsp. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 847–858.
24. Gummert J.F., Ikonen T., Morris R.E. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1366–1380.
25. Stepkowski S.M., Tian L., Napoli K.L. i wsp. Synergists mechanisms by which sirolimus and cyclosporin inhibit rat heart and kidney allograft rejection. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 108: 63–68.
26. Webber A., Hirose R., Vincenti F. Novel strategies in immunosuppression: issues in perspective. *Transplantation* 2011; 27: 1057–1064.
27. Lachance K., Barhdadi A., Mongrain I. i wsp. PRKCB is associated with calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction in heart transplant recipients. *Pharmacogenet. Genomics* 2012; 22: 336–343.
28. de Denu S., Zakrzewski M., Barhdadi A. i wsp. Association between renal function and CYP3A5 genotype in heart transplant recipients treated with calcineurin inhibitors. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 326–331.
29. van de Wetering J., Weimar C.H., Balk A.H. i wsp. The impact of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism on end-stage renal failure after heart transplantation. *Transplantation* 2006; 82: 1744–1748.