

مقایسه اثرات مایکوفنولیت موفتیل و آزاتیوپرین در پیشگیری از پس زدن حاد پیوند کلیه

دکتر امیرحسین میلادی پور دکتر احد قدس

خلاصه

سابقه و هدف: علیرغم پیشرفت هایی که در زمینه پیوند کلیه و بقای آن انجام شده است، هنوز پس زدن حاد پیوند به عنوان شایع ترین علت از دست دادن پیوند در سال اول مطرح است. اخیراً Mycophenolate mofetil به عنوان یک داروی مفید در کاهش میزان پس زدن حاد پیوند کلیه مورد استفاده قرار گرفته است. در این مطالعه اثرات MMF در مقایسه با آزاتیوپرین در پیشگیری از پس زدن حاد پیوند و عوارض آن در بیماران بخش پیوند بیمارستان شهید هاشمی نژاد طی سال های ۷۹-۱۳۷۶ مقایسه شده است.

مواد و روشها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ بیمار پیوند کلیه انجام شد. بیماران در دو گروه که هر گروه شامل ۳۰ بیمار و گروه اول تحت درمان با داروهای MMF (۲ گرم روزانه)، میکلسپورین (A) و پردنیزون و گروه دوم به جای MMF از AZA استفاده گردید. هر دو گروه از نظر فاکتورهای نقش گذار مسانند دفعات پیوند، بیماری زمینه ای و... مشابه بودند. بیماران به مدت ۶ ماه از نظر پس زدن حاد پیوند و عوارض خونی، گوارشی، کبدی و عفونی از طریق اندازه گیری میزان اوره و کراتین سرم تستهای عملکردی کبد فرمول شمارش سلول های خونی و علائم بالینی مورد پیگیری قرار گرفتند.

یافته ها: گروه اول شامل ۱۶ زن و ۱۴ مرد با میانگین سنی 37 ± 12 (SD) سال و گروه دوم شامل ۱۷ زن و ۱۳ مرد با میانگین سنی 35 ± 11 سال بودند. در گروه اول ۱۰٪ و در گروه دوم ۲۷٪ دچار پس زدن حاد پیوند گردیدند ($p < 0.09$) که یکی از ۸ بیمار در گروه دوم دچار از دست دادن کلیه پیوندی گردید. میزان کراتینین سرم پس از ۶ ماه در گروه اول 1.4 ± 1.3 و در گروه دوم 1.3 ± 1.3 میلی گرم در دسی لیتر بود (NS). در گروه اول ۲۰٪ و در گروه ۲۳٪ دچار لکوپنی شدند. در گروه اول $3/3$ ٪ و در گروه دوم $6/7$ ٪ دچار ترموبوسیتوپنی شدند. افزایش آنزیمهای کبدی در $26/7$ ٪ و در گروه اول و 30 ٪ افراد گروه دوم دیده شد. $6/7$ ٪ در گروه دوم دچار ایکتر شدند، ۵ بیمار (۱۷٪) در گروه اول و ۲ بیمار (۷٪) در گروه دوم دچار اسهال شدند. در گروه اول $3/3$ ٪ دچار خون ریزی مکرر دستگاه گوارش گردیدند که پس از قطع دارو بهبود یافتند. در گروه اول ۲ بیمار (۶/۶٪) دچار بیماری سیتومگالوویروس گردیدند (NS).

نتیجه گیری و توصیه ها: با توجه به نتایج این مطالعه و نیز سایر مطالعات، MMF به طور قابل توجهی در کاهش میزان بروز پس زدن حاد پیوند کلیه در کوتاه مدت مؤثر است. از نظر آماری تفاوت قابل توجهی از نظر میزان عوارضی دیده نشد. ولی در مورد اسهال، ایکتر و خون ریزی گوارشی و بیماری سیتومگالوویروس با توجه به محدود بودن تعداد بیماران نیاز به بررسی بیشتری می باشد.

واژگان کلیدی: مایکوفنیک موفتیل، پیوند کلیه، پس زدن حاد پیوند، آزاتیوپرین

۱-دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - گروه داخلی

۲-دانشگاه علوم پزشکی ایران - گروه داخلی

مقدمه

پیشرفت‌هایی در دهه اخیر در پیوند کلیه باعث شده است که بقای یک ساله کلیه پیوندی به حدود ۹۰٪ در بعضی از مراکز برسد، اما با این وجود مسئله پس زدن حاد کلیه فاکتور تعیین کننده‌ای برای ابقا طولانی مدت پیوند می باشد (۱).

با پروتکل‌های ایمونوساپرسیو موجود حدود ۴۰٪ پیوندها حداقل یک بار طی سال اول پس زدن حاد را تجربه می کنند که عمده آن ها طی سه ماه اول بعد از پیوند می باشد. درمان پس زدن حاد پیوند عمدتاً شامل استفاده از پالس کورتیکواستروئید و یا استفاده از ترکیبات ضد لنفوسیتی می باشد. در بیمارانی که به درمان پاسخ نمی دهند از دست دادن کلیه پیوندی شایع می باشد. اپی زودهای پس زدن حاد احتیاج به بستری در بیمارستان و خطر عفونت های فرصت طلب داشته و کاهش بقای طولانی مدت کلیه را در پی خواهد داشت (۲). علاوه بر این استفاده از داروهای فوق جهت درمان پس زدن حاد پیوند. علاوه بر عوارض. از نظر اقتصادی نیز پر هزینه می باشند. در حال حاضر رژیم‌هایی که به طور معمول جهت پیشگیری از پس زدن حاد پیوند کلیه استفاده می شود شامل سه داروی پردنیزولون، سیکلوسپورین A و آزاتیوپرین (AZA) می باشد.

اخیراً به طور محدود از (Mycophenolate MMF (Mofetil به جای (AZA) استفاده شده است. در برخی بیمارانی ممکن است به طور پروفیلاکسی از گلبولین ضدلنفوسیت (ALG) نیز استفاده شود.

مطالعات اخیر در کشورهای مختلف مطرح کرده است که استفاده از MMF به جای AZA می تواند باعث کاهش میزان و شدت پس زدن حاد کلیه پیوندی گردد. بنابراین مدت بستری و استفاده

از داروهایی مانند ALG که عوارض زیادی داشته و گران قیمت نیز می باشد، کمتر خواهد بود (۳،۴). بنابراین با توجه به نتایج بررسی در کشورهای دیگر مبنی بر کاهش میزان پس زدن حاد پیوند. بهبود بقا کوتاه مدت و بلندمدت کاهش نیاز به دارو جهت درمان پس زدن حاد پیوند و عدم گزارش تجربه‌ای از مصرف آن در کشور ما به منظور مقایسه MMF با AZA این تحقیق بر روی بیماران بخش پیوند کلیه بیمارستان شهید هاشمی نژاد تهران طی سالهای ۷۹-۱۳۷۶ انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ بیمار پیوند کلیه انجام شد. تعداد ۳۰ بیمار نارسایی پیشرفته کلیه که کاندید پیوند کلیه بودند به طور تصادفی انتخاب گردیدند و سپس تعداد ۳۰ بیمار که کاندید پیوند کلیه بودند و از جهت فاکتورهای نقش گذار مانند بیماری زمینه‌ای، دفعات پیوند، آزمایشات ایمونولوژیک و غیره با گروه اول یکسان بودند به عنوان گروه کنترل انتخاب گردیدند.

در صورتی که بیمار در بین ویژگیها مشکلی داشت سریعاً مراجعه و بررسی و در صورت لزوم بستری و در صورت نیاز بیوپسی کلیه و درمانهای لازم (عمدتاً ALG) انجام شد. نتایج با استفاده از آزمون کای دو تجزیه و تحلیل آماری شد.

یافته ها

تحقیق بر روی ۶۰ بیمار در دو گروه مساوی ۳۰ نفری انجام شد. در گروه اول (MMF) از نظر جنسی ۱۶ زن و ۱۴ مرد و در گروه دوم (AZA) ۱۷ زن و ۱۳ مرد وجود داشت.

میانگین سنی (\pm SD) بیماران در گروه اول 12 ± 37 (۶۷-۲۰) و در گروه دوم 11 ± 35 (۵۵-۱۹) سال

- افزایش آنزیم های کبدی عمدتاً مربوط به SGPT و در حد خفیف تا متوسط و به صورت گذار بوده است.
- یک بیمار طی ۲ ماه ۳ بار دچار خونریزی گوارشی گردیدند که پس از قطع دارو کاملاً بهبود یافت.

بحث

در این مطالعه مقایسه بین دو داروی AZA و MMF در جلوگیری از پس زدن حاد پیوند کلیه صورت گرفت. با توجه به این که بیش از ۹۵٪ اولین حمله پس زدن حاد طی ۶ ماه اول اتفاق می افتد (۳). مقایسه ۶ ماهه آنها می تواند تا حدود زیادی تفاوت آن ها را نشان دهد. در گروه اول ۳ بیمار (۱۰٪) و گروه دوم ۸ بیمار (۲۷٪) دچار پس زدن حاد پیوند گردیدند که تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی دار می باشد. در گروه دوم یک بیمار دچار از دست دادن کلیه پیوندی گردید. متوسط کراتینین سرم پس از ۶ ماه در هر دو گروه مشابه و برابر ۱/۳ میلی گرم در دسی لیتر بود. تحقیق نشان داد که MMF از AZA از پس زدن حاد پیوند جلوگیری می کند. در مطالعات مختلف کاهش پس زدن حاد پیوند با استفاده از MMF نشان داده شده است به طوری که در یک مطالعه در مقایسه ۶۲ بیمار با MMF و ۵۰ بیمار تحت درمان با AZA میزان پس زدن حاد پیوند کلیه در طی ۶ ماه به ترتیب ۱۶/۱٪ و ۴۰٪ بوده است (۷) ($p < 0/005$). در یک مطالعه مقایسه بین ۱۰۶ بیمار با MMF و ۱۰۶ بیمار تحت درمان با AZA میزان پس زدن حاد پیوند در طی ۶ ماه اول به ترتیب ۱۵/۱٪ و ۲۳٪ بود. ($p < 0/002$). در گروه اول یک نفر و در گروه دوم ۸ نفر دچار از دست دادن کلیه پیوندی شدند. میزان کراتینین طی ۳ و ۶

بود. از نظر بیماری زمینه ای در گروه اول ۳ بیمار و در گروه دوم ۲ بیمار دچار نروپاتی دیابتی بودند. در هر دو گروه یک بیمار مبتلا به لوپوس و یک بیمار ADPKD و در بقیه بیماران نارسایی کلیه به علت فشار خون بالا و یا علت نامشخص بود. ۲ بیمار در هر دو گروه برای دومین بار تحت پیوند کلیه قرار می گرفتند. به این ترتیب بیماران دو گروه با هم مشابه بوده و با اختلاف ناچیز آنها به لحاظ آماری معنی دار نبود.

یافته های عملکرد کلیه نشان می دهد که در گروه اول ۳ بیمار (۱۰٪) دچار پس زدن حاد پیوند گردیدند. و طی هفته اول بعد از پیوند بود که با ALG درمان شده بهبود یافتند. در گروه دوم ۸ بیمار (۲۷٪) دچار پس زدن حاد پیوند گردیدند که ۷ بیمار پس از درمان (۶ بیمار با ALG و یک بیمار با پالس متیل پردنیزولون) و بهبودی مرخص شدند یک بیمار علی رغم پاسخ مناسب به درمان دچار از دست دادن کلیه پیوندی گردید. به هر حال اختلاف بروز پس زدن معنی دار بود ($p < 0/09$).

میزان کراتینین پس از ۶ ماه در گروه اول $0/4 \pm 1/3$ و در گروه دوم $0/3 \pm 1/3$ (۲-۲/۸) میلی گرم در دسی لیتر بود. (بدون در نظر گرفتن یک بیمار که دچار از دست دادن کلیه پیوندی شده بود) عوارض دارویی دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: توزیع بیماران پیوند کلیه بر مبنای بروز عوارض به

تفکیک گروه های دارویی

عوارض	دارو	AZA (n=20)	MMF (n=20)
تکونیس		۷ (۳۳)	۶ (۳۰)
نورمیوسیتوزیس		۲ (۱۰)	۱ (۵)
افزایش آنزیم های کبدی		۹ (۴۵)	۸ (۴۰)
ایکتز		۲ (۱۰)	-
اسهال		۲ (۱۰)	۵ (۲۵)
خون ریزی گوارشی		-	۱ (۵)
بیساری CMV		-	۲ (۱۰)

ماه در بیماران تفاوتی نداشت (۴). نیز در مطالعه دیگر در مقایسه ۲۵ بیمار تحت درمان با MMF و ۴۰ بیمار تحت درمان با AZA میزان پس زدن حاد پیوند به ترتیب ۲۰٪ و ۳۷/۵٪ بود (۸). MMF یک مشتق نیمه سنتتیک مایکوفنولیک اسید است که توسط یک قارچ تولید می‌شود. این دارو باعث مهار آنزیم Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) می‌شود. بنابراین این دارو با مهار غیر رقابتی برگشت‌پذیر آنزیم IMPDH پرولیفراسیون لنفوسیت‌های B و T، تولید آنتی‌بادی لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک را مهار می‌کند (۵).

MMF همچنین باعث کاهش نمایش adhesion molecules روی لنفوسیت‌ها می‌شوند بنابراین باعث شدن آنها را به سلول‌های آندوتلیال جدار عروق مختل می‌نماید (۶).

همان طوری که در مطالعه ما نشان داده شده است در بی‌ماران استفاده کننده از MMF و AZA به ترتیب لکوپنی در ۲۰٪ و ۲۳٪ و ترمبوسیتوپنی در ۳/۳٪ و ۶/۷٪ دیده شد. عوارض کبدی در گروه اول در ۸ بیمار (۲۷٪) به صورت افزایش آنزیم‌های کبدی و در گروه دوم در ۱۰ بیمار (۳۳٪) به صورت افزایش آنزیم‌های کبدی در ۸ بیمار و افزایش آنزیم‌ها و ایکتر در یک بیمار و ایکتر به تنهایی در یک بیمار دیده شد. اسهال در گروه اول در ۵ بیمار (۱۷٪) و در گروه دوم در ۲ بیمار (۶/۷٪) دیده شد. در گروه اول یک بیمار (۳/۳٪) دچار خونریزی گوارشی و ۲ بیمار (۶/۷٪) دچار بیماری سیتومگالوویروس شدند. در یک بررسی شایعترین عارضه MMF سرکوب مغز استخوان بوده است به طوری که لکوپنی در ۱۷ بیمار (۵۰٪) اسهال در ۹ بیمار (۲۶٪) و بیماری CMV در ۸

بیمار (۲۳٪) دیده شده است (۹). در مطالعه ۴۹۱ بیمار در مقایسه MMF با پلاسمو میزان لکوپنی به ترتیب در ۱۰/۹٪ و ۴/۲٪ ترمبوسیتوپنی ۴/۲٪ و ۴/۸٪، اسهال ۱۲/۷٪ و ۱۲/۷٪ و بیماری CMV ۳٪ و ۲/۴٪ گزارش شده است (۲). در یک مطالعه بر روی ۲۴ بیمار تحت درمان با MMF و ۶۰ بیمار تحت درمان با AZA در هر دو گروه انسیدانس عفونت CMV یکسان ولی بیماری CMV در گروه MMF شایعتر بوده است (۶۷٪ در مقابل ۳۰٪) ($P < ۰/۰۵$) (۱۰). در مطالعه دیگر بر روی ۱۷۳ بیمار با MMF و ۱۶۶ بیمار با AZA و پیگیری یکساله عوارض به ترتیب لکوپنی ۱۹٪ و ۳۰٪، ترمبوسیتوپنی در ۹٪ و ۱۲٪، اسهال ۲۸٪ و ۱۷٪ و هیپربیلیروبینی در ۱٪ و ۵٪ دیده شد (۳). در مطالعه ۱۶۵ بیمار با MMF و ۱۶۶ بیمار تحت درمان با پلاسمو به ترتیب اسهال در ۲۳ بیمار (۱۳/۹٪) و زخم دندونال خونریزی دهنده در ۱ بیمار (۰/۶٪) مشاهده شد که هر دو تنها در گروه MMF دیده شد. لکوپنی در ۲۰ بیمار (۱۲/۱٪) گروه اول و ۷ بیمار (۴/۲٪) گروه دوم ترمبوسیتوپنی در ۸ بیمار (۴/۸٪) و ۸ بیمار (۴/۸٪) و بیماری CMV در ۶ بیمار گروه اول (۳/۶٪) و ۴ بیمار گروه دوم (۲/۴٪) دیده شد (۱۱).

در مطالعه ما بروز لکوپنی و افزایش آنزیم‌های کبدی و اسهال در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌دار با هم نداشته است. در آنها دو مورد ایکتر دیده شد که در گروه AZA بودند و ۲ مورد عفونت CMV و یک مورد خونریزی گوارشی که در گروه MMF دیده شد. در بررسی‌های دیگر ایکتر در AZA و عفونت CMV و خونریزی گوارشی در MMF شایعتر بوده است که با توجه

به محدود بودن تعداد نمونه های ما علی رغم نتیجه مشابه از نظر آماری قابل قضاوت نمی باشد. در یک جمع بندی قابل ذکر است که MMF به طور کلی در کاهش میزان بروز پس زدن حاد پیوند کلیه در کوتاه مدت مؤثرتر از AZA است. در مورد عوارض دارو به علت محدود بودن نمونه ها، انجام یک تحقیق وسیعتر توصیه می شود.

References

- 1- Halloran PP, Mathew T, Tomlanovich S. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Transplantation* 1997; 63(1): 39-47.
- 2- Behrend M. A review of clinical experience with the novel immunosuppressive drug; Mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Nephrol* 1996; 45(5): 336-41.
- 3- Keown P, Landsberg D, Hardie I. A blinded randomized clinical trial of Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61(7): 1029-37.
- 4- Triemer HL, Pearson TC, Odom KL, Larsen CP. Analysis of a single center experience with Mycophenolate mofetil based immunosuppression in renal transplantation. *Clin Transplant* 2000; 14: 413-20.
- 5- Yashinma Y, Ohgane T. Pharmacological profiles of Mycophenolate mofetil (cellcept), a new immunosuppressive agent. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001; 117(2): 131-7.
- 6- Danovitch GM. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: results from the US randomized trials. *Kidney Int* 1995; 48: 93-6.
- 7- Arnold AN, Wombolt DG, Whelan TU. Mycophenolate mofetil, with cyclosporine and prednisone rescues early rejection while allowing the use of less antilymphocytic agent induction and cyclosporine in renal recipients with delayed graft function. *Clin Transplant* 2000; 14(2-4): 421-6.
- 8- Dilandro D, Sarzo G, Marchini F. New immunosuppressive treatment in kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2000; 53(4): 23-32.
- 9- Isenberg A, Singh TP, Shen GK, Freed BM, Conti DJ. Selective cellcept therapy in high-risk renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 1188-9.
- 10- Ter Meulen CG, Wetzels JF, Hilbrands LB. The influence of Mycophenolate mofetil on the incidence and severity of primary cytomegalovirus infections and disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(5): 711-4.
- 11- Carls S, Wiesel M, The European Mycophenolate mofetil co-operative Study Group. Mycophenolate mofetil (cellcept) in renal transplantation: the European experience. *Transplant Proc* 1997; 29: 2932-5.