

Zuzanna Sycz

OPTYMALIZACJA
TERAPII TAKROLIMUSEM
U CHORYCH
PO PRZESZCZEPIE NERKI



Zdjęcie symboliczne

Exante

Recenzent

dr Agata Jaszczyszyn

Autor

mgr Zuzanna Sycz

(Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu)

OPTIMALIZACJA TERAPII TAKROLIMUSEM U CHORYCH PO PRZESZCZEPIE NERKI

exante.com.pl, wydawnictwoexante.pl, Wrocław 2018

Nie wszystkie prawa zastrzeżone: tekst niniejszej publikacji jest dostępny na licencji
Creative Commons (CC BY-NC-ND 4.0)

Uznanie autorstwa – Użycie niekomercyjne – Bez utworów zależnych
4.0 Międzynarodowe

Zezwala się na wykorzystanie publikacji zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej
informacji licencyjnej oraz wskazania Wydawnictwa jako licencjobiorcy praw
do korzystania z tekstu i Autorki jako właścicielki praw do tekstu.

Treść licencji jest dostępna na stronie:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/pl/legalcode>

Źródło zdjęć na okładce: TheDigitalArtist udostępnione na licencji

CC0 Creative Commons, Public Domain, treść licencji jest dostępna na stronie:

<https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/legalcode.pl> (zdjęcie symboliczne)

Wersja elektroniczna publikacji jest wersją pierwotną

*Książka jest poprawioną wersją pracy magisterskiej obronionej 25 września 2009 r.
w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej
Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu*

Wydawnictwo Exante

Exante Wydawnictwo Naukowe

dr Klaudia Pujer

ul. Buforowa 24 lok. 10, 52-131 WROCŁAW

tel. + 48 606 168 165

wydawnictwo@exante.com.pl

www.exante.com.pl

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść, formę i styl publikacji

Ark. wyd. 7,06

ISBN 978-83-65374-89-9 (*wersja elektroniczna*)

ISBN 978-83-65374-88-2 (*wersja papierowa*)

Zuzanna Sycz

**OPTYMALIZACJA
TERAPII TAKROLIMUSEM
U CHORYCH
PO PRZESZCZEPIE NERKI**

Exante
Wrocław 2018

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów.....	5
1. Wstęp i cel pracy	7
1.1. Wstęp	7
1.2. Cel pracy	9
2. Część teoretyczna.....	11
2.1. Charakterystyka zabiegu transplantacji ze szczególnym uwzględnieniem przeszczepu nerki	11
2.2. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepie	18
2.3. Farmakologia kliniczna takrolimusa	19
2.3.1. Mechanizm działania takrolimusa	19
2.3.2. Właściwości farmakokinetyczne takrolimusa	21
2.3.2.1. Wchłanianie	21
2.3.2.2. Dystrybucja	22
2.3.2.3. Metabolizm	22
2.3.2.4. Wydalanie	22
2.3.2.5. Eliminacja	23
2.3.3. Wskazania do stosowania	23
2.3.4. Przeciwwskazania	24
2.3.5. Dawkowanie takrolimusa	24
2.3.6. Terapeutyczne monitorowanie takrolimusa	26
2.3.7. Niepożądane działania takrolimusa	28
2.3.8. Niepożądane interakcje takrolimusa z innymi lekami	39
2.3.9. Toksyczność takrolimusa	43
2.3.10. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania takrolimusa	43
2.4. Inne leki immunosupresyjne	45
2.4.1. Inhibitory kalcyneuryny	45
2.4.2. Leki antyproliferacyjne	47
2.4.3. Inhibitory śródkomórkowego receptora rapamycyny	49
2.4.4. Glikokortykosteroidy	50
2.4.5. Biologiczne metody immunosupresyjne	51
2.5. Podsumowanie informacji o lekach i schematach immunosupresyjnych	52

3. Część praktyczna 59

3.1. Materiał i metody	59
3.1.1. Pacjenci	59
3.1.2. Metody	62
3.1.2.1. Metody analityczne	62
3.1.2.1.1. Oznaczanie stężeń takrolimusa w pełnej krwi	62
3.1.2.1.2. Oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy	63
3.1.2.1.3. Obliczanie przesączania kłębuszkowego	64
3.1.2.1.4. Obliczanie klirensu kreatyniny	64
3.1.2.2. Metody wykorzystane w konstrukcji ankiety	64
3.1.2.3. Metody statystyczne	65
3.2. Przebieg badań	66
3.3. Wyniki	66
3.3.1. Samopoczucie badanych chorych po przeszczepie nerki i niepożądane działania stosowanych u nich leków immunosupresyjnych	67
3.3.1.1. Samopoczucie badanych chorych przed i po przeszczepie nerki	67
3.3.1.2. Nadciśnienie tętnicze	69
3.3.1.3. Cukrzyca	70
3.3.1.4. Inne niepożądane działania leków immunosupresyjnych	70
3.3.2. Choroby towarzyszące oraz interakcje pomiędzy lekami immunosupresyjnymi a pozostałymi substancjami leczniczymi, stosowanymi u badanych chorych po przeszczepie nerki	79
3.3.3. Ocena zadowolenia z terapii badanych chorych po przeszczepie nerki	81
3.3.3.1. Ocena skuteczności leków immunosupresyjnych	81
3.3.3.2. Ocena samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca	82
3.3.4. Analiza dawek stosowanych leków oraz wyników badań laboratoryjnych u badanych chorych po przeszczepie nerki	83
3.3.4.1. Dawki dobowe i stężenia leków immunosupresyjnych w pełnej krwi	83
3.3.4.2. Stężenie kreatyniny w surowicy	84
3.3.4.3. Przesączanie kłębuszkowe	85
3.3.4.4. Klirens kreatyniny	86
3.3.5. Analiza korelacji	87
3.4. Dyskusja	95
3.5. Podsumowanie wyników	109
3.6. Wnioski	110

4. Piśmiennictwo..... 113

Spis rysunków	121
Spis tabel	122

ZAŁĄCZNIK 1.

ANKIETA DLA PACJENTÓW KLINIKI NEFROLOGII I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ

AKADEMII MEDYCZNEJ WE WROCŁAWIU..... 123

ZAŁĄCZNIK 2.

DANE ZBIORCZE – INFORMACJE UZYSKANE Z KWESTIONARIUSZY ANKIET I KART HISTORII CHOROBY

PACJENTÓW.....127

Wykaz stosowanych skrótów

ADCC	ang. <i>Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity</i> , cytotoksyczność zależna od przeciwciał
ATG	globulina antytymocytarna
APC	ang. <i>Antigen Presenting Cells</i> , komórki prezentujące antygen
AUC	ang. <i>Area Under the Curve</i> , pole pod krzywą zmian stężenia leku
Aza	azatiopryna
B19	parwowirus
BK (BKN)	wiruspolyoma
CAN	ang. <i>Chronic Allograft Nephropathy</i> , przewlekła nefropatia przeszczepu
CIT	ang. <i>Cold Ischemia Time</i> , zimny czas niedokrwienia
CMV	cytomegalowirus
CNI	ang. <i>Calcineurin Inhibitors</i> , inhibitory kalcyneuryny
CsA	cyklosporyna
DSA	ang. <i>Donor Specific Antibody</i> , przeciwciało specyficzne dla dawcy
EMIT	ang. <i>Enzyme Multiplied Immunoassay Technique</i> , metoda oznaczania stężenia leku we krwi
ESRD	ang. <i>End Stage Renal Disease</i> , schyłkowa niewydolność nerek
FK506	takrolimus
FKBP	ang. <i>FK Binding Protein</i> , białko wiążące takrolimus
GFR (EGFR)	ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> , szacunkowa szybkość przesączania kłębuszkowego
GKS	glikokortykosteroidy
GvHD	ang. <i>Graft versus Host Disease</i> , choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HLA	ang. <i>Human Leucocyte Antigens</i> , antygeny zgodności tkankowej
HPV	wirus papillomma
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> , Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IFN γ	interferon gamma
KLB	Krajowa Lista Biorców
LSS	ang. <i>Limited Sampling Strategy</i> , strategia ograniczonej liczby próbek
MDR	ang. <i>Multi Drug Resistance</i> , gen oporności wielolekowej
MHC	ang. <i>Major Histocompatibility Complex</i> , główny kompleks zgodności tkankowej
MMF	mykofenolan mofetylu
MPA	kwask mykofenolowy
MPS	mykofenolan sodu

NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OKT3	mysie przeciwciało monoklonalne anty-CD3
PCD	pasywna śmierć komórek powodowana niedoborem cytokin
pHUS	poprzeszczepowy zespół hemolityczno-mocznicowy
PRA	ang. <i>Panel Reactive Antibodies</i> , przeciwciała antylimfocytarne
PTDM	cukrzyca potransplantacyjna
QT (QTd)	dyspersja odstępu
RAAS	układ renina-angiotensyna-aldosteron
Rapa	syrolimus
RTX	ang. <i>Renal Transplantation</i> , przeszczepienie nerki
Tac, TCR	takrolimus
TML	ang. <i>Therapeutic Drug Monitor</i> y, TDM, terapeutyczne monitorowanie leków,
TNF	ang. <i>Tumour Necrosis Factor</i> , czynnik martwicy nowotworu
TOR	ang. <i>Target Of Rapamycin</i> , śródkomórkowy receptor rapamycyny

1. Wstęp i cel pracy

1.1. Wstęp

Kości mogą ulec złamaniu, mięśnie zanikowi, gruczoły mogą próżnować, nawet mózg może zapaść w sen nie powodując bezpośredniego zagrożenia życia. Jeśli jednak nerki zawiodą, to nie przeżyją ani kości, ani mięśnie, gruczoły ani mózg.

Homer Smith

Budżet ochrony zdrowia jest coraz bardziej obciążany kosztami leczenia chorych zakwalifikowanych do dializoterapii. Badania epidemiologiczne wykazały zwiększenie liczby chorych cierpiących z powodu uszkodzenia nerek w przebiegu cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, kłębuszkowych zapaleń, wielotorbielowatości, co prowadzi do nieodwracalnej niewydolności narządu wydalniczego i w następstwie do konieczności stosowania terapii zastępczej. Zalicza się do niej dializę lub transplantację [1].

Przeszczepianie nerki stanowi obecnie najlepszą metodę leczenia nerkozastępczego. W krajach rozwiniętych, już w 2000 r. transplantacje nerki wykonywano z częstością ok. 50 na mln ludności rocznie. Dzięki nowym osiągnięciom w postępowaniu zabiegowym i okołozabiegowym, doskonaleniu immunoterapii i postępowi ogólnej opieki lekarskiej nad biorcą, osiągnięto przedłużenie czasu zachowania czynności przeszczepu, okresu przeżycia chorych, jak i poprawę jego jakości. Czas przeżycia przeszczepów nerkowych pobranych ze zwłok ocenia się na 19,5 roku, a uzyskanych od żywych dawców na 35,9 roku. Przeszczepienie nerki zmniejsza o 68% ryzyko zgonów w porównaniu z dializoterapią. Czas przeżycia chorego po transplantacji wynosi ok. 20 lat, a oczekującego na transplantację chorego dializowanego 10 lat. Przeszczep jest tańszą metodą leczenia w porównaniu z dializoterapią. Roczny koszt opieki potransplantacyjnej wynosi ok. 30 000 zł, dializ – 60 000 zł [2].

Po transplantacji chory, przez cały okres funkcjonowania przeszczepu, musi stosować przewlekle leki immunosupresyjne. Celem immunosupresji

farmakologicznej jest zapobieganie i leczenie procesu ostrego odrzucania oraz zapobieganie odrzuceniu przewlekłemu. Immunosupresja jest złożonym postępowaniem leczniczym, uwzględnia zarówno podawanie chorym odpowiednich leków, jak również zapobieganie powikłaniom polekowym oraz ich leczenie. Istotny problem kliniczny stanowią niepożądane działania leków immunosupresyjnych, a zwłaszcza niepożądane interakcje z innymi substancjami leczniczymi, których stosowanie jest niezbędne w terapii chorób towarzyszących. Ich liczbę i nasilenie można zmniejszyć przez dokładne zebranie wywiadu dotyczącego stosowanych leków, unikanie niepotrzebnej polifarmakoterapii oraz modyfikowanie schematów dawkowania w oparciu o kontrolę stanu klinicznego, badanie czynności narządów odpowiedzialnych za losy leków w organizmie oraz monitorowanie terapii poprzez pomiar stężeń leków w płynach biologicznych organizmu [3, 4].

Obecnie w transplantologii wykorzystuje się łącznie leki immunosupresyjne o różnych mechanizmach działania. Należą do nich niżej wymienione niżej substancje lecznicze.

1. Hamujące produkcję cytokin, biorących udział w aktywacji komórek oraz ich klonalnej ekspansji:
 - a) inhibitory kalcyneuryny (CNI): cyklosporyna A (CsA), takrolimus(Tac);
 - b) inhibitory sygnału proliferacji: syrolimus(Rapa), ewerolimus;
 - c) glikokortykosteroidy (GKS): prednizon (Pred), prednizolon, metylo-prednizolon.
2. Hamujące podziały komórkowe:
 - a) nieselektywne (azatiopryna Aza);
 - b) selektywne: mykofenolan mofetylu (MMF), mykofenolan sodu(MPS);
3. Blokujące receptory komórkowe, tj. leki biologiczne (przeciwciała poliklonalne: globuliny antytymocytarne, przeciwciała monoklonalne: daklizumab, bazyliksymab), białka fuzyjne – belatacept. Ich dostępność pozwala na indywidualizację leczenia w zależności od czynności przeszczepu, współistniejących schorzeń i występujących działań niepożądanych [5].

Podstawowy składnik schematów immunosupresji stanowią CNI. Leki te mogą wykazywać różnice w zakresie skuteczności i profilu działań niepożądanych. W związku z tym pojawia się wiele problemów terapeutycznych, wymagających wnikliwej analizy, zwłaszcza obserwowanie niepożądanych działań i przeciwdziałanie im. Dlatego potrzeba podjęcia przedstawionych w niniejszej pracy badań, wydaje się być w pełni uzasadniona.

1.2. Cel pracy

Cel pracy obejmuje:

1. Ocenę niepożądanych działań leków immunosupresyjnych, obserwowanych u pacjentów po przeszczepie nerki.
2. Analizę biochemicznych badań laboratoryjnych oceniających czynność nerek, w zależności od stosowanego leku immunosupresyjnego.
3. Analizę potencjalnych interakcji pomiędzy lekami immunosupresyjnymi a innymi substancjami leczniczymi stosowanymi u chorych po przeszczepie nerki.
4. Ocenę jakości życia i zadowolenia z terapii lekami immunosupresyjnymi u chorych po przeszczepie nerki.
5. Ustalenie możliwości wykorzystania stężeń takrolimusa i cyklosporyny dla optymalizacji leczenia chorych po przeszczepie nerki.

2. Część teoretyczna

2.1. Charakterystyka zabiegu transplantacji ze szczególnym uwzględnieniem przeszczepu nerki

Przeszczepianie (przeszczep, transplantacja) z łac. *transplantare* – szczepić i *plantare* – sadzić, jest to postępowanie operacyjne, polegające na przeniesieniu komórek, tkanki lub narządu (w całości lub części) z jednego ciała na inne (lub w obrębie jednego ciała) w miejsce narządu brakującego, ubytku lub uszkodzenia, prowadzącego do daleko posuniętej niewydolności.

Rozróżnia się przeszczep (*transplant, graft*):

1. własnopochodny (autogeniczny, autologiczny), pochodzący z tego samego organizmu (np.: skóra, powięź, żyła do układu tętniczego, kości, chrząstka, ścięgno);
2. bliźniopochodny (syngeniczny, izogeniczny), pochodzący od osobnika identycznego genetycznie z biorcą, tzn. z chowu wsobnego lub bliźniaka jednojajowego;
3. allogeniczny, pochodzący od osobnika różnego genetycznie, ale tego samego gatunku jak biorca:
 - a) *ex vivo*, pochodzący od żywego dawcy (np. nerka, część wątroby, część płuca, szpik kostny);
 - b) *ex mortuo*, pochodzący ze zwłok (np.: nerki, serce, wątroba, zastawki serca, tętnice), tzw. przeszczep kadaweryczny, może być od dawcy z bijącym lub niebijącym sercem);
4. obcopochodny (heterologiczny, ksenogeniczny), pochodzący od osobnika innego gatunku niż biorca (np.: serce lub nerki od szympansa, zastawki sercowe od świni) [6].

Do najczęściej przeszczepianych narządów należą: serce, nerki, płuca, wątroba, trzustka, wyspy trzustkowe, jelita, tętnica; a do tkanek: skóra, kości, rogówka, szpik kostny [7].

Warunkami powodzenia przeszczepu są: właściwy dobór dawcy i biorcy (antygeny zgodności tkankowej, choroba podstawowa, wiek), zastosowanie dobrego płynu prezerwacyjnego i metody przechowywania transplan-

tu, odpowiednie leczenie immunosupresyjne, umiejętność rozpoznania i terapii procesu odrzucania narządu przez organizm biorcy oraz zapobieganie powikłaniom i ich leczenie [7].

Podstawowym problemem przy przeszczepieniu jest doprowadzenie do przyjęcia się przeszczepu, jego wrośnięcie w organizm biorcy oraz przejęcie czynności i właściwości utraconej tkanki lub narządu. W przypadku przeszczepów allogenicznych i ksenogenicznych u biorcy może rozwinąć się reakcja immunologiczna, której efektem jest odrzucenie przeszczepu. Najlepiej przyjmuje się przeszczep autogeniczny, w innych przypadkach organizm może zareagować na przeszczep jak na ciało obce i po krótszym lub dłuższym czasie odrzucić jego antygeny transplantacyjne. Istnieje więc ryzyko, że wszczepiony narząd nie przyjmie się, to znaczy, że organizm będzie próbował go zwalczyć (jest to reakcja odrzucenia przeszczepu). W rzadkich przypadkach mamy do czynienia z sytuacją odwrotną, czyli przeszczep zwraca się przeciw gospodarzowi i stara się go zniszczyć, jest to tzw. choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GVHD). Jest ona uwarunkowana: obecnością w przeszczepie komórek, które rozpoznają i reagują z antygenami biorcy; obecnością u biorcy antygenów transplantacyjnych, niewystępujących u dawcy; brakiem lub znacznym osłabieniem reakcji biorcy na przeszczep [6, 7].

Reakcja odrzucenia przeszczepu jest zależna od skupiska genów leżących obok siebie, zwanych głównym kompleksem zgodności tkankowej (ang. *Major Histocompatibility Complex*, MHC), które kodują antygeny zgodności tkankowej, czyli antygeny transplantacyjne. Są to antygeny powierzchniowe komórek różnych tkanek, których nieidentyczność u dawcy i biorcy decyduje o odrzuceniu przeszczepu. Antygeny zgodności tkankowej kodowane są przez liczne geny, m.in. przez główny układ zgodności tkankowej, u człowieka oznaczony jako układ HLA (ang. *Human Leucocyte Antigens*). Są 3 klasy antygenów: HLA I, II i III. Każdy organizm ludzki i zwierzęcy ma odmienne antygeny zgodności tkankowej (identyczne występują tylko u bliźniąt jednojajowych i u zwierząt tego samego szczepu wsobnego). Znajdują się one na komórkach wszystkich tkanek, z wyjątkiem układu nerwowego i erytrocytów, wykazując największą ekspresję (stopień ujawnienia się) na komórkach układu immunologicznego i tkanki nabłonkowej. W reakcji odrzucania przeszczepu nieidentyczne antygeny zgodności tkankowej rozpoznawane są głównie przez limfocyty T cytotoksyczne. Następuje namnożenie różnych populacji limfocytów T i B oraz stopniowe niszczenie przeszczepu, w końcowej fazie pojawia się ostry odczyn immunologiczny, prowadzący do całkowitego zniszczenia przeszczepu [6, 7].

Reakcja odrzucenia przeszczepu jest reakcją alergii typu późnego – IV. Odpowiedź na antygeny przeszczepu obejmuje 2 fazy:

1. fazę indukcji odpowiedzi (aferentną), polegającą na prezentacji i rozpoznaniu obcych antygenów;
2. fazę efektorową (eferentną), obejmującą uruchomienie swoistych i nieswoistych mechanizmów odpowiedzi.

Faza indukcji dotyczy dwóch oddzielnych procesów: prezentacji bezpośredniej i pośredniej. Prezentacja bezpośrednia, tj. receptor limfocyту T rozpoznaje peptyd antygenowy łącznie z fragmentem cząsteczki MHC komórek prezentujących antygen (ang. *Antigen Presenting Cells*, APC), pochodzący od dawcy. Do reakcji tej dochodzi w regionalnych węzłach limfatycznych lub w śledzionie biorcy, do których docierają APC z przeszczepionego narządu. Odgrywa ona znaczącą rolę w indukowaniu odpowiedzi na przeszczep we wczesnym okresie, kiedy w narządzie znajdują się jeszcze APC dawcy. Najważniejszymi komórkami prezentującymi antygen są komórki dendrytyczne, które do prezentacji używają zarówno cząsteczek MHC klasy I, jak i klasy II, aktywując w ten sposób swoiste limfocyty T pomocnicze CD4+. Ta subpopulacja limfocytów jest niezbędna do powstania reakcji odrzucania przeszczepu. APC dawcy wywodzą się z komórek macierzystych szpiku i po przeszczepieniu ulegają wymianie na APC biorcy, co zmniejsza bodziec indukujący odrzucanie. Prezentacja pośrednia, tj. receptory limfocytów T rozpoznają alloantygeny prezentowane przez komórki biorcy. APC biorcy po przetworzeniu antygenów dawcy zasiedlają przeszczepiony narząd, a następnie migrują do regionalnych narządów limfatycznych biorcy, gdzie prezentują antygeny limfocytom T. U człowieka pośrednia stymulacja procesu leży u podłoża reakcji przewlekłego odrzucania przeszczepu. W fazie efektorowej rozpoczyna się proces odrzucania przeszczepu wywołany odczynem zapalnym, który prowadzi najczęściej do całkowitej niewydolności narządu [7, 8].

Optymalne warunki pomiędzy dawcą i biorcą obejmują: zgodność grup głównych krwi (AB0), najmniejszą niezgodność w HLA klasy I *loci* A i B oraz klasy II *locus* DR, nieobecność u biorcy przeciwciał limfocytotoksycznych PRA (ang. *Panel Reactive Antibodies*), a także ujemny wynik próby krzyżowej [6]. Około 30% oczekujących na przeszczepienie nerki jest klasyfikowanych jako „uczuleni” (PRA > 20%). Połowa z nich osiąga PRA > 80% („wysoko uczuleni”). Wysoko immunizowani oczekujący na przeszczepienie to potencjalni biorcy, u których w surowicy krwi wykrywa się tzw. preformowane przeciwciała. Powstają one w wyniku ekspozycji na obce antygeny HLA: na skutek wielokrotnych przetoczeń krwi; podczas ciąży; podczas wcześniejszych przeszczepień narządu lub narządów; w przebiegu uogólnionych infekcji bakteryjnych i wirusowych; po szczepieniach ochronnych, które mogą nasilać wytwarzanie alloprzeciwciał. Celem odczulania pacjentów wysoko immunizowanych jest skrócenie czasu oczekiwania na przeszczepienie nerki oraz zmniejszenie ryzyka odrzucania prze-

szczepionego narządu poprzez eliminację alloprzeciwciał. W tym celu stosuje się: immunoglobulinę ludzką (IgG) – 1-2 g/kg mc.; małe dawki globuliny anty-CMV (cytomegalowirus) – 100-150 mg/kg mc.; przeciwciała anty-CD 20 (Rituxymab); plazmaferezę; immunoadsorpcję; immunosupresję; indukcję przeciwciałami poliklonalnymi (ATG lub tymoglobulina) lub przeciwciałami monoklonalnymi (anty IL-2-R) oraz leczenie podtrzymujące obejmujące GKS, Tac i MMF[10, 11].

Na podstawie okresu, w jakim doszło do niewydolności przeszczepu allogenicznego i mechanizmu odrzucania, rozróżnia się następujące jego rodzaje [7]:

1. superostre (nadostre) odrzucanie – jest bezpośrednią odpowiedzią organizmu biorcy z powodu istnienia antygenów dawcy (np. różna grupa krwi), ujawnia się ono po kilku minutach i taki przeszczep musi zostać natychmiast usunięty, aby zapobiec silnej odpowiedzi immunologicznej organizmu;
2. ostre przyspieszone odrzucanie – pojawia się po 24 godz. od zabiegu i prowadzi do niewydolności przeszczepu w ciągu 1-6 miesięcy;
3. ostre odrzucanie – stanowi pośrednią odpowiedź organizmu, występuje od ok. 5-10 dni do ok. 3 miesięcy licząc od dnia przeszczepu i może zakończyć się zniszczeniem przeszczepu, jeżeli nie zostanie on prawidłowo rozpoznany przez organizm biorcy;
4. chroniczne, przewlekłe odrzucanie – występuje po upływie roku od przeszczepu, klinicznie manifestuje się gorączką, oligurią, zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy.

Nadostre odrzucanie przeszczepu allogenicznego wywołane jest obecnością przeciwciał przeciwko cząsteczkom MHC, antygenom grupowym ABO czy antygenom swoistym dla śródbłónka. Powstanie kompleksów antygen-przeciwciała na powierzchni śródbłónka aktywuje układ dopełniacza, krzepnięcia i wyzwala czynniki chemotaktyczne. Dochodzi do wykrzepiania krwi wewnątrz naczyń i obfitych nacieków składających się głównie z granulocytów obojętnochłonnych. W końcu powstaje rozległa martwica krwotoczna tkanek. Przeprowadzanie przed przeszczepem testu cytotoksycznego między surowicą biorcy a limfocytami T dawcy (w obecności dopełniacza), znacznie zmniejszyło częstość występowania nadostrego odrzucania przeszczepu [6, 7].

Ostre przyspieszone odrzucanie przeszczepu allogenicznego wywołane jest obecnością w osoczu przeciwciał przeciwko dawcy w stężeniu, które nie pozwala na wykrycie ich w teście cytotoksycznym. Dochodzi do martwicy włóknikowej błony środkowej tętnic oraz do wytworzenia się złożeń włóknika i płytek w świetle naczyń. Dodatkowo powstają obrzęki tkanki śródmiąższowej, wylewy oraz nacieki z komórek jednojądrzastych [6, 7].

Proces ostrego odrzucania przeszczepu jest przyczyną aktywacji zarówno komórkowej, jak i humoralnej wrodzonej odpowiedzi immunologicznej oraz alloreaktywnych limfocytów T. Zaktywowane limfocyty T zdolne są do wytwarzania różnorodnych interleukin (IL). Limfocyty Th1 wydzielają IL-2 oraz interferon γ (IFN- γ). IL-2 stymuluje limfocyty Th2 do produkcji m.in. IL-5, która odpowiedzialna jest za różnicowanie i proliferację eozynofiliów w szpiku kostnym. Eozynofile, podobnie jak komórki jednojądrzaste, są komórkami efektorowymi uszkodzenia przeszczepu w procesie ostrego odrzucania. Wystąpienie nacieku eozynofilowego stanowić może zagrożenie wystąpieniem przewlekłej dysfunkcji przeszczepu. Śródmiąższowy nacieki eozynofilowy obserwowany był u 27% biorców przeszczepu nerki. Częstość tkankowej eozynofilii jest niezależna od otrzymywanego leku z grupy CNI, czyli była taka sama u pacjentów przyjmujących Tac i CsA [6, 7]. Proces ostrego odrzucania najczęściej występuje w okresie pierwszych 3 miesięcy po transplantacji, a jego częstość wynosi około 10-20%. Epizod zaawansowanego lub ciężkiego odrzucania leczony jest zwykle krótką serią (3-6 dni) uderzeniowych dawek GKS (tzw. „pulsami sterydowymi”). Jeśli odrzucanie jest nadal wyraźnie widoczne w badaniu mikroskopowym, konieczne może być zastosowanie silniejszych leków zwalczających odrzucanie, np. OKT3 (mysie przeciwciało monoklonalne anty-CD3), ATG (globulina antytymocytarna) lub Tac. Niektórzy lekarze preferują zwiększenie dawki CsA lub Tac w leczeniu odrzucania przeszczepu. Obecnie, dzięki możliwości zastosowania różnych silnych leków immunosupresyjnych, tylko u niewielkiego odsetka pacjentów (< 5%) nie udaje się opanować procesu odrzucania [5, 8]. Po jego zatrzymaniu zwiększa się dawki leków immunosupresyjnych. Należy podkreślić, że proces ten jest zawsze wyrazem niedostatecznej immunosupresji. Nie oznacza to jednak, że u każdego pacjenta można ocenić indywidualne zapotrzebowanie na stosowaną terapię. W tabeli 1 przedstawiono odsetek ostrego odrzucania przeszczepu nerki w zależności od stosowanego schematu leczenia.

Tabela 1. Ostre odrzucanie przeszczepu nerki w trakcie 6-miesięcznego stosowania różnych protokołów immunosupresyjnych [12]

Stosowane postępowanie w terapii immunosupresyjnej	Odsetek (%) ostrego odrzucania przeszczepu nerki
CsA + Aza + Pred	40-45
CsA + MMF + Pred, monitorowanie C ₀	20
CsA + MMF + Pred, monitorowanie C ₂	11
Tac + MMF 1,0 g + Pred	17
Tac + MMF 2,0 g + Pred	8
CsA + MMF + Pred + przeciwciało anti-CD25	12-15
Tac + MMF + Pred + przeciwciało anti-CD25	3
Tac (lub CsA) + Rapa+ Pred	11-25
Bez CNI: MMF + Pred + anti-CD25	48
Bez CNI: Rapa + MMF + Pred	35-40
Bez GKS: Tac + MMF + przeciwciało anti-CD25	15

Chroniczne odrzucanie przeszczepu allogenicznego jest najczęściej obserwowaną postacią odrzucania i stanowi główną przyczynę niepowodzenia transplantacji. Zmiany morfologiczne polegają na przebudowie naczyń tętniczych średniej wielkości, w wyniku czego światła naczyń ulegają znacznemu zwężeniu, powodując niedokrwienie czynnego miąższu narządu i zastępowanie go tkanką łączną włóknistą. Ryzyko przewlekłego odrzucania zmniejszane jest przez stosowanie immunosupresji we wczesnym okresie po transplantacji. Duże nadzieje w prewencji przewlekłego odrzucania przeszczepu przypisuje się takim lekom, jak Rapa czy MMF. Częstość późnej utraty przeszczepu pozostaje od wielu lat niezmienną i utrzymuje się na poziomie 4-5% rocznie [9]. Do głównych jej następstw należy zgon z czynnym przeszczepem i przewlekła nefropatia przeszczepu (ang. *Chronic Allograft Nephropathy*, CAN). Jest to stan upośledzonej czynności nerki, występujący po upływie co najmniej 3 miesięcy od przeszczepienia, przebiegający z typowymi zmianami w obrazie histopatologicznym [13].

W zapobieganiu ostremu i przewlekłemu odrzucaniu przeszczepu kluczową rolę stanowi odpowiedni dobór biorcy, który od momentu wpisania do Krajowej Listy Biorców (KLB), pozostaje pod stałym nadzorem medycznym. Pacjenci oczekujący na przeszczep nerki mają systematycznie (co 3 miesiące) monitorowany poziom przeciwciał antylimfocytarnych (PRA). Wyrażany jest on w procentach i przeważnie świadczy o stopniu uczulenia antygenami HLA. Im większe wartości PRA, tym większe ryzyko odrzucenia przeszczepu [14].

Wskazaniem do przeszczepu nerki (ang. *Renal Transplantation*, RTX) jest każda skrajna niewydolność nerki wymagająca leczenia nerkozastępczego, jeżeli przewidywany czas przeżycia nie jest krótszy niż 2 lata. Więk-

szość chorób nerek o przebiegu przewlekłym (glomerulopatie, choroby śródmiąższowe nerek, waskulopatie zapalne lub zwyrodnieniowe) jest przyczyną postępującego zaniku mięszu, prowadzącego nieuchronnie do schyłkowej niewydolności narządu i mocznicy. Do przyczyn schyłkowej niewydolności nerek, będących wskazaniem do przeszczepu, należą: kłębuszkowe zapalenie nerek (26,37%), cukrzyca (19,24%), śródmiąższowe zapalenie nerek (16,5%), nefropatia nadciśnieniowa (8,95%), wielotorbielowate zapalenie nerek (8,87%), nieznane przyczyny (11,95%), inne przyczyny (6,59%). Przeszczepienie nerki jest najlepszą metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek [15].

Ograniczeniami RTX, jako metody leczenia, są: utrzymująca się znaczna dysproporcja pomiędzy liczbą dostępnych do przeszczepienia narządów a zapotrzebowaniem, utrata przeszczepu z powodu ostrego lub przewlekłego odrzucania, nefrotoksyczność leków immunosupresyjnych, zakażenia wirusowe (wirusem cytomegalii, wirusem polioma BK, parwowirusem B19, wirusem Epsteina i Barr). Do czynników nieimmunologicznych, niekorzystnie wpływających na przeżycie biorców i przeszczepionych narządów, należą specyficzne jednostki chorobowe, takie jak: cukrzyca potransplantacyjna, nadciśnienie tętnicze, hyperlipidemia, potransplantacyjna choroba kości i potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna [16]. Zasadniczą przyczyną utraty nerki przeszczepionej jest śmierć pacjenta z funkcjonującą nerką (50%). Do przyczyn zgonu chorych z przeszczepioną nerką należą: schorzenia kardiologiczne (22%), zakażenia (18%), nowotwory (12%), zawały mięśnia sercowego (11%), udary (7%), inne przyczyny (30%). Pod względem częstości, zgony te są spowodowane chorobami układu sercowo-naczyniowego, infekcjami (głównie w pierwszym roku) i nowotworami, których częstość zwiększa się wraz z upływem czasu od momentu transplantacji [17].

Spośród chorych tracących przeszczep, największa grupa wymaga ponownie leczenia dializacyjnego (hemodializa, dializa otrzewnowa). Część, po krótszym lub dłuższym okresie dializoterapii, ma wykonany kolejny przeszczep nerki. Doshczepienie kolejnej, sprawnie działającej nerki, czwartej anatomicznie (dwie własne plus gorzej działający przeszczep dotychczasowy), szybko prowadzi do cofnięcia się objawów niewydolności nerek u takiego pacjenta w wyniku zsumowania się funkcji wszystkich (własnych i obcych) narządów [18, 19].

Aktualnie największym problemem transplantologii jest bardzo duże zapotrzebowanie (popyt) na organy do przeszczepu, przy zupełnie nieodpowiadającej mu podaży. Prawdopodobnie już za ok. 10 lat, co 10 operacja przeprowadzana na świecie będzie przeszczepem narządu lub tkanki. Od początku lat 90. XX w. stwierdza się znamienne zwiększenie przeżycia pacjentów, zarówno jednoroczne (85-90%), jak i 5-letnie (75-80%). Obecnie

80% chorych przeżywa po przeszczepie 5 i więcej lat z prawidłowo funkcjonującymi organami. Większym odsetkiem przeżycia przeszczepu charakteryzują się nerki pobrane od dawców żywych niż martwych. Czas przeżycia biorcy z takim przeszczepem również jest dłuższy [20, 21, 22, 23].

2.2. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepie

Obecnie w transplantologii stosuje się różnego rodzaju metody immunoterapeutyczne (fizyczne, chemiczne i biologiczne), które zmniejszają lub eliminują niebezpieczeństwo odrzucania przeszczepu. Jednym ze sposobów jest poddanie biorcy działaniu różnych leków immunosupresyjnych. Można również przedłużyć przeżycie przeszczepu przez wywołanie u biorcy stanu tolerancji na antygeny dawcy. Cechą charakterystyczną tolerancji jest brak odpowiedzi immunologicznej na określony antygen lub kilka antygenów przy zachowaniu całkowitej reaktywności na pozostałe. Przypuszcza się, że podanie swoistych przeciwciał może hamować odpowiedź immunologiczną w fazie indukcji (rozpoznanie komórek nowotworowych lub obcych antygenów MHC dawcy przeszczepu), bądź w fazie efektorowej (niszczenie obcych lub zmienionych komórek), fazy te zostały opisane w podrozdziale 2.1. Przetoczenia krwi również wykazują pozytywny wpływ na przedłużenie przeżycia przeszczepu. Opracowanie optymalnych metod, pozwalających na wywołanie stanu tolerancji u biorcy w stosunku do antygenów dawcy przeszczepu, będzie miało podstawowe znaczenie dla rozwoju transplantologii [24, 25].

Aby nie doszło do odrzucenia przeszczepu u biorcy należy wywołać stan immunosupresji (osłabienia odpowiedzi immunologicznej), stosując niżej wymienione metody:

1. fizyczne (drenaż przewodu piersiowego, naświetlanie promieniami rentgenowskimi, usunięcie narządów układu limfatycznego);
2. chemiczne (leki immunosupresyjne);
3. biologiczne (surowica antylimfocytarna, przeciwciała monoklonalne antylimfocytarne).

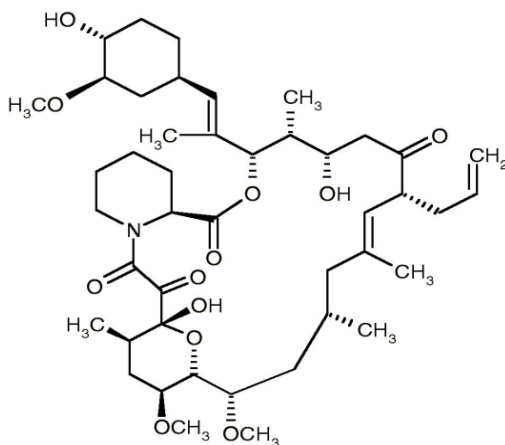
Poniżej scharakteryzowano chemiczne metody immunoterapeutyczne, ze szczególnym uwzględnieniem farmakologii klinicznej Tac oraz metody biologiczne, a następnie podano najczęściej stosowane schematy immunosupresyjne [24].

2.3. Farmakologia kliniczna takrolimusa

Tacrolimusum, Tac, FK 506, Fujimycin, fudżimycyna, TCR, TK

Wzór sumaryczny: $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

Wzór strukturalny:



Nazwa chemiczna (IUPAC): 17-allilo-1,14-dihydroksy-12-[2-(4-hydroksy-3-metoksycykloheksylo)-1-metylowinylo]-23,25-dimetoksy-13,19,21,27-tetrametylo-11,28-dioksa-4-azatri-cyklo[22.3.1.0]oktakos-18-eno-2,3,10,16-tetraon

Masa molowa: 822,05 g/mol

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kalcyneuryny

Kod ATC: L04 AD 02

Identyfikacja: Numer CAS 104987-11-3

Klasyfikacja: Stosowanie w ciąży: kategoria C

Tac jest silnie działającym lekiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach *in vivo* i *in vitro* [26, 27, 28].

2.3.1. Mechanizm działania takrolimusa

Tac został wyizolowany po raz pierwszy w 1984 r. z grzybów (promieniowców) *Streptomyces tsukubaensis*, pozyskanych z próbki ziemi w północnej Japonii. W niektórych testach *in vitro* wykazywał on aktywność immunosupresyjną nawet 100 razy silniejszą od CsA. Jest antybiotykiem makrolidowym, posiadającym budowę makrolaktonową, złożoną z 23 pierścieni. Dzięki temu, że cząsteczka Tac jest prawie 2 razy większa od cząsteczki GKS, ma on lepszy profil bezpieczeństwa. Jako lek immunosupresyjny został po raz pierwszy zastosowany w USA w roku 1989, w Polsce – w roku 1994 [29, 30].

Tac jest zaliczany do leków immunosupresyjnych hamujących transkrypcję genów odpowiedzialnych za produkcję cytokin, biorących udział w aktywacji komórek i ich klonalnej ekspansji. Mimo braku strukturalnego podobieństwa do CsA, lek ten ma podobny mechanizm działania, jest silnym CNI, hamuje ekspresję tych samych genów dla cytokin [31]. Uważa się, że na poziomie molekularnym w działaniu Tac pośredniczy wiązanie cząsteczki leku z białkiem cytozolu, immunofiliną FKBP12 (ang. *FK 506 Binding Protein*, tj. białko wiążące Tac), odpowiedzialną za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Jest ona makrofiliną o aktywności izomerazy prolilowej, która w komórce pełni funkcję chaperonu, wiążąc białka zawierające reszty prolinowe [32, 33, 34, 35].

Kompleks FKBP12-Tac swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną CaN [seryno-treoninową fosfatazą białkową 2B zależną od wapnia i kalmoduliny, odpowiedzialnej za defosforylację czynnika jądrowego zaktywowanych limfocytów T (NF-AT), czynnika transkrypcyjnego wielu cytokin prozapalnych profilu Th1 i Th2]. Kompleks ten hamuje fosforylazową aktywność kalcyneuryny, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów limfokin [36, 76].

Podobnie jak CsA, Tac po związaniu z FKBP12, bezpośrednio hamuje transkrypcję genów dla IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IFN γ GM-CSF, TNF α , protoonkogenów *ras*, *myc*, *rel*. Hamując zależne od limfocytów Th2 cytokiny IL-2 i IL-10 oraz blokując IL-8, powoduje zahamowanie gromadzenia się zaktywowanych eozynofików w tkance przeszczepu. Tac nie zwiększa ekspresji aktywnej postaci TGF- β i nie wpływa w stężeniu terapeutycznym na aktywność P-glikoproteiny [33].

Typowym przykładem uszkodzenia spowodowanego aktywnymi formami tlenu i obniżeniem obrony antyoksydacyjnej jest reakcja zapalna wywołana niedokrwieniem i reperfuzją. Ten stan powstaje w wyniku przywrócenia czasowo przerwanego dopływu krwi do narządu, jak to się zdarza przy pozyskiwaniu narządów do przeszczepu, w zawale mięśnia sercowego, czy zatorze tętnic. Ograniczenie uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego wpływa na poprawę czynności narządu, zwiększa jego długotrwałe przeżycie i ma olbrzymie znaczenie kliniczne, stąd też wiele badań doświadczalnych i klinicznych poświęconych jest temu zagadnieniu. Wykazano korzystny wpływ Tac na niedokrwienie i reperfuzję w modelu autoprzyszczepu skóry u szczurów. Podanie Tac 3 dni przed przeszczepem spowodowało znaczący spadek stężenia MDA, mieloperoksydazy i nacieku neutrofilowego. Inne badania wykazały, że podawanie Tac szczurom 6 godz. przed wywołaniem niedokrwienia zmniejszało nasilenie apoptozy po reperfuzji i wpływało na poprawę czynności nerki, prawdopodobnie w wyniku wzbudzenia syntezy białka szoku cieplnego. Korzystne działanie podczas reper-

fuzji nerki pobranej od świni po zatrzymaniu krążenia, obserwowano u zwierząt, którym podano Tac łącznie z MMF [37].

Cytoprotekcyjne działanie Tac w uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym oprócz wpływu na metabolizm wolnych rodników, jest wynikiem poprawy mikrokrążenia, hamowania kaskady zapalenia, poprawy stabilności mitochondriów i aktywacji procesów naprawczych. Podawanie Tac razem z MMF dawcom przed pobraniem narządów do transplantacji może zmniejszyć zapalenie związane z uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym.

Tac jest uznawany przez wielu za przełomowy lek w potransplantacyjnej terapii immunosupresyjnej. Prowadzone badania naukowe ciągle wnoszą nowe elementy do trwającego procesu poznania mechanizmu jego działania [66].

2.3.2. Właściwości farmakokinetyczne takrolimusa

2.3.2.1. Wchłanianie

Taculega szybkiemu wchłanianiu przez przewód pokarmowy. W postaci o przedłużonym uwalnianiu, lek ma przedłużony profil wchłaniania z maksymalnym stężeniem (C_{max}) we krwi występującym średnio po ok. 2 godz. Zakres wchłaniania jest zmienny, a średnia dostępność biologiczna Tac wynosi 20-25% (u poszczególnych dorosłych pacjentów waha się od 6% do 43%). Po podaniu doustnym jego dostępność biologiczna zmniejsza się, gdy lek jest przyjmowany w czasie lub po posiłku, szczególnie bogatym w tłuszcze. Wydzielanie żółci nie wpływa na wchłanianie Tac. Istnieje ścisła korelacja między wartością pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku (ang. *Area Under the Curve*, AUC) a minimalnym skutecznym stężeniem Tac w stanie stacjonarnym w pełnej krwi. Monitorowanie stężeń minimalnych w pełnej krwi pozwala zatem na prawidłową ocenę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek [39, 40, 41].

Farmakokinetyka Tac zależy od polimorfizmu genów ABCB1 (ang. *ATP-Binding Cassette, subfamily B, member 1*) i CYP3A4/5. Gen ABCB1 to gen oporności wielolekowej, kodujący białko P-glikoproteinę (P-gp), tj. kasetowy transporter transbłonowy, obecny w błonach komórek nabłonka jelit, nerek, wątroby mózgu; wpływający na absorpcję i eliminację substancji leczniczych. Substratem dla P-gp są m.in. CsA i Tac. Jest ponad 20 polimorficznych form tego genu. Mogą one być powodem wystąpienia oporności wielolekowej MDR (ang. *Multi Drug Resistance*). Znajomość polimorfizmu genów ABCB1 może pomóc w odpowiednim dobraniu dawki stosowanego leku. Przykładowo u osób, o zwiększonej aktywności P-gp w ścianie jelit,

leki mają mniejszą dostępność biologiczną, należy zatem zwiększyć ich dawkę. Przed ustaleniem schematu dawkowania leku, powinien być wykonany pełny profil jego farmakokinetyki charakterystyczny dla danego pacjenta. Należy dążyć do wprowadzenia rutynowego genotypowania chorych przed rozpoczęciem farmakoterapii silnie działającymi lekami, takimi jak Tac[42, 43, 44, 45].

2.3.2.2. Dystrybucja

We krwi Tac ulega w 80% związaniu z erytrocytami, w wyniku czego stosunek stężenia leku w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi ok. 20:1. W osoczu lek w znacznym stopniu (> 98,8%) wiąże się z białkami, głównie albuminami i kwaśną α -1 glikoproteiną. Po dożylnym podaniu dobrze przenika do tkanek. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym, obliczona na podstawie stężenia w osoczu, wynosi ok. 1300 l (u zdrowych osób). Odpowiednia wartość obliczona na podstawie stężenia w pełnej krwi wynosi średnio 47,6 l [26, 41, 42, 46].

2.3.2.3. Metabolizm

Tac jest metabolizowany w wątrobie, głównie z udziałem izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5 cytochromu P450. Odgrywają one istotną rolę w procesie utleniania leku. Za biochemiczne przemiany Tac odpowiadają też procesy dealkilacji i hydroksylacji. Jest on również znacząco metabolizowany w ścianie jelita. Podczas biotransformacji powstaje ok. 15 metabolitów, z których tylko 2 mają udowodnione działanie immunosupresyjne. A zatem metabolity nie wpływają na farmakologiczną aktywność Tac. Do głównych metabolitów, należą: 13-0-demetylotakrolimus, 31-0-desmetylotakrolimus, 15-0-desmetylotakrolimus, 12-hydroksytakrolimus, 15,31-0-didemetylotakrolimus, 13,31-0-didemetylotakrolimus, 13,15-0-didemetylotakrolimus, M-VIII takrolimus [47].

2.3.2.4. Wydalanie

Po podaniu dożylnym i doustnym Tac znakowanego ^{14}C większość substancji radioaktywnej jest wydalana z kałem, a tylko ok. 2% z moczem. Mniej niż 1% niezmienionego leku wykrywano w moczu i kale, co wskazuje, że Tac jest nieomal całkowicie metabolizowany przed wydalaniem z żółcią, która jest główną drogą jego eliminacji [26, 41, 42, 46].

2.3.2.5. Eliminacja

Eliminacja substancji leczniczej w organizmie jest sumą 2 procesów: metabolizmu i wydalania. Tac jest substancją o małej wartości klirensu. U zdrowych osób, średni całkowity klirens obliczony na podstawie stężeń w pełnej krwi wynosi 2,25 l/godz. U dorosłych biorców wątroby, nerki i serca, obserwowano wartości wynoszące odpowiednio 4,1 l/godz., 6,7 l/godz. i 3,9 l/godz. U dzieci wartości tego parametru są większe niż u dorosłych. Uważa się, że czynniki, takie jak: mała wartość hematokrytu i stężenia białek, które powodują zwiększenie niezwiązanej frakcji Tac, lub wywołana przez GKS indukcja metabolizmu, mogą być odpowiedzialne za zwiększoną wartość klirensu obserwowaną po przeszczepieniu. Obserwowane wartości okresu półtrwania Tac są zróżnicowane. U zdrowych osób średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 43 godz. U dorosłych i dzieci z przeszczepioną wątrobą przyjmuje on wartość odpowiednio 11,7 i 12,4 godz. w porównaniu do 15,6 godz., obserwowanego u dorosłych pacjentów z przeszczepioną nerką. Zwiększony klirens przyczynia się do krótszego okresu półtrwania leku u biorców przeszczepów. Proces eliminacji przebiega zgodnie z kinetyką I-rzędową, w której stała ilość Tac jest eliminowana w jednostce czasu. Zmiana dawki powoduje zmianę stężenia leku w stanie stacjonarnym w sposób proporcjonalny [26, 41, 42, 46].

2.3.3. Wskazania do stosowania

Tac ma zastosowanie w:

1. transplantacjach narządów i tkanek;
2. profilaktyce odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów;
3. leczeniu odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

Tac jest lekiem z wyboru u pacjentów z rozpoznaniem przewlekłym odrzucaniem komórkowym przeszczepu. Ponadto w postaci maści 0,03% i 0,1% jest on stosowany miejscowo, jako lek pierwszego wyboru w leczeniu zespołu atopowego zapalenia skóry (ZAZS). Ostatnio zaczęto stosować Tac w terapii miastении lekoopornej [26, 48].

2.3.4. Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań stosowania Tac należy nadwrażliwość na lek, inne makrolidy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w jego skład. W ciąży można stosować Tac jedynie w wypadku, gdy przewidywana korzyść dla matki jest większa niż potencjalne zagrożenie dla płodu (kat. C). Podczas terapii tym lekiem należy przerwać karmienie piersią. Nie należy podawać Tac dzieciom poniżej 2 r.ż. [26, 28].

2.3.5. Dawkowanie takrolimusa

W początkowym okresie po zabiegu chirurgicznym leczenie Tac prowadzi się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Można stosować różne dawki leku w zależności od stosowanego schematu terapii. Dawkowanie ustala się indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (zalecane są docelowe stężenia najniższe w pełnej krwi). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucenia, rozważa się zmianę leczenia immunosupresyjnego. Tac można podawać dożylnie lub doustnie. Na ogół rozpoczyna się terapię od podawania leku doustnie. W razie potrzeby zawartość kapsułki można zawiesić w wodzie i wprowadzać przez sondę nosowo-żołądkową. Jeśli stan pacjenta nie pozwala na doustne przyjęcie produktu leczniczego bezpośrednio po transplantacji, leczenie Tac rozpoczyna się podając go dożylnie w dawce wynoszącej ok. 1/5 zalecanej dawki doustnej w danym wskazaniu.

Doustne postaci farmaceutyczne Tac są przeznaczone do stosowania 2 razy na dobę, tj. rano i wieczorem (kapsułki o szybkim uwalnianiu), lub raz na dobę tj. rano (kapsułki o przedłużonym uwalnianiu). Leczenie wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony w wysokospecjalistyczną aparaturę personel. Wyłącznie lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów, mogą przepisywać produkt leczniczy oraz wprowadzać zmiany w terapii. Tac należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1 godz. przed lub 2 do 3 godz. po posiłku, popijając wodą, w celu uzyskania odpowiedniego wchłaniania.

W porównaniu z rasą kaukaską, pacjenci rasy czarnej mogą wymagać stosowania większych dawek Tac w celu uzyskania podobnych najmniejszych skutecznych stężeń leku. Brak jest danych wskazujących, że u kobiet trzeba stosować inne dawki niż u mężczyzn, w celu uzyskania podobnych najmniejszych skutecznych stężeń leku. Na ogół dzieciom należy podawać

dawki 1½-2 razy większe niż dawki stosowane u dorosłych, w celu osiągnięcia zbliżonych stężeń we krwi [26, 28, 49].

Zalecana dawka – przeszczepienie nerki

Profilaktyka odrzucania przeszczepu (dorośli): doustne leczenie Tac należy rozpocząć od dawki 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę. Podawanie należy rozpocząć w ciągu 24 godz. od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć podawanie dożylnie w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę do 0,10 mg/kg mc./dobę, w ciągłym wlewie trwającym 24 godz.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu (dzieci): początkową dawkę doustną 0,30 mg/kg mc./dobę należy podać w 2 dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, początkową dawkę 0,075 mg/kg mc./dobę do 0,100 mg/kg mc./dobę należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godz.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu (dorośli i dzieci): zazwyczaj dawki Tac zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i kontynuować terapię Tac oraz drugim lekiem. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych Tac i konieczne mogą być dalsze dostosowania dawki [26, 28, 49].

Terapia w odrzucaniu przeszczepu

W epizodach odrzucania stosuje się zwiększone dawki Tac, uzupełniające leczenie GKS oraz wprowadza krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego (np. nasilenie działań niepożądanych), może być konieczne zmniejszenie dawki Tac.

Zmiana ze stosowania cyklosporyny na takrolimus

Leczenie Tac można rozpocząć po oznaczeniu stężenia CsA we krwi oraz ocenie stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stwierdzenia zwiększonego stężenia CsA we krwi należy opóźnić podanie produktu. W praktyce, leczenie Tac rozpoczyna się od 12 do 24 godz. po odstawieniu CsA. Po zmianie na stosowanie Tac należy w dalszym ciągu monitorować stężenie CsA we krwi, ponieważ jej klirens może ulegać zmianie [26, 28, 49, 50].

2.3.6. Terapeutyczne monitorowanie takrolimusa

Monitorowanie leczenia Tac obejmuje:

1. monitorowanie stanu chorego;
2. oznaczanie stężenia leku w pełnej krwi, co najmniej raz na 3 miesiące;
3. okresową ocenę niepożądanych działań i skuteczności leczenia, co najmniej raz na 3 miesiące.

Najbardziej dokładną metodą kontrolowania farmakoterapii jest możliwie częste oznaczanie stężenia leku we krwi i moczu oraz modyfikacja dawkowania leku na podstawie obliczenia stałej szybkości eliminacji oraz biologicznego okresu półtrwania leku w stanie niewydolności nerek (wzór Haytona) [42, 51].

Tac, podobnie jak CsA, MMF i Rapa, należą do grupy leków, dla których wykazano istnienie zależności między działaniem farmakologicznym a ich stężeniem we krwi. Z tego powodu są one idealnymi kandydatami do ich terapeutycznego monitorowania TML (ang. *Therapeutic Drug Monitoring*, TDM). Są one określane mianem leków o „krytycznym znaczeniu dawki”, które charakteryzują się m.in. wąskim przedziałem terapeutycznym, dużą wewnątrz- i międzyosobniczą zmiennością farmakokinetyki, ograniczonym lub zróżnicowanym wchłanianiem, biodostępnością zależną od postaci leku [42, 51].

Dawkowanie należy opierać o indywidualną ocenę kliniczną odrzucenia i tolerowania przeszczepu u poszczególnych pacjentów, wspomaganą monitorowaniem najmniejszego skutecznego stężenia tych leków w pełnej krwi. Jako pomoc w ocenie optymalnego dawkowania, dostępnych jest kilka metod immunologicznych do oznaczenia stężenia Tac w pełnej krwi.

Dla CsA, Tac i Rapa został określony przedział terapeutyczny ich stężeń, który zwiększa prawdopodobieństwo zachowania przeszczepu, zapobiegając procesowi jego odrzucenia przy akceptowanym profilu działań niepożądanych. Niebezpieczne konsekwencje mogą pojawić się zarówno w przypadku przedawkowania, jak również zastosowania zbyt małej dawki leku. Przekroczenie stężeń terapeutycznych stwarza zagrożenie toksycznym działaniem, a stężenia subterapeutyczne bezpośrednio mogą wpływać na odrzucenie przeszczepionego narządu [51].

Podczas terapii Tac monitorowanie polega na pomiarze stężenia przed podaniem kolejnej dawki leku (C_0) i utrzymaniu jego wartości w zalecanym zakresie 5-20 ng/ml w pełnej krwi (w surowicy 0,2-2,0 ng/ml). Gdy stężenie leku zmniejszyło się poniżej 11,8 ng/ml, obserwowano spadek jego nefrotoksyczności. Wartości stężenia mniejsze od 15,1 ng/ml wiązały się ze zmniejszeniem nasilenia objawów nefrotoksycznych, a wartości poniżej 8,9 ng/ml – z obniżeniem częstości występowania uporczywych bie-

gunek. W ostatnich latach zaczyna się preferować oznaczanie stężeń Tac w późniejszych punktach czasowych (1-4 godziny), bądź wyznaczenie skróconego pola pod krzywą zmian stężenia leku (AUC) w oparciu o 2 lub 3 próbki pobrane w możliwie najkrótszym czasie od jego przyjęcia. Jest to tzw. strategia ograniczonej liczby próbek (ang. *Limited Sampling Strategy*, LSS). Metoda ta jest uważana za lepszą od powszechnie stosowanych w laboratoriach metod immunologicznych (EMIT, FPIA, RIA) oraz daje dokładniejsze wyniki, dlatego skala jej zastosowania powinna wzrastać [51, 52].

Zależność między najmniejszymi skutecznymi stężeniami Tac we krwi (C_{24}) a ekspozycją na lek (AUC_{0-24}) dla produktów leczniczych podawanych raz czy 2 razy dziennie jest podobna. Najmniejsze skuteczne stężenia Tac we krwi należy monitorować w okresie po przeszczepieniu narządu. W zależności od częstości podawania na dobę, stężenia we krwi należy oznaczać ok. 12 godz. lub 24 godz. po podaniu, bezpośrednio przed zastosowaniem kolejnej dawki. Zaleca się częste oznaczanie najmniejszego skutecznego stężenia leku we krwi w ciągu 2 pierwszych tygodni po przeszczepieniu, a następnie okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Najmniejsze skuteczne stężenia Tac we krwi należy również monitorować w czasie zmiany produktu leczniczego, dostosowania dawki, wprowadzania zmian w terapii immunosupresyjnej oraz w przypadku jednoczesnego podawania związków, które mogą zmieniać stężenie Tac w pełnej krwi. Częstość oznaczania stężenia leku we krwi zależy od potrzeb klinicznych. Ponieważ Tac jest lekiem o małym klirensie, dostosowanie dawki może trwać nawet kilka dni, zanim uzyska się stałe stężenie leku. Analiza danych z badań klinicznych sugeruje, że u większości pacjentów powodzenie w leczeniu można osiągnąć, gdy najmniejsze stężenia Tac we krwi utrzymują się poniżej 20 ng/ml. Podczas interpretacji zmian w stężeniach leku w pełnej krwi należy uwzględnić kliniczny stan pacjenta [26, 27].

W praktyce klinicznej najmniejsze skuteczne stężenia leku w pełnej krwi na ogół utrzymywały się w zakresie od 5 ng/ml do 20 ng/ml u biorców wątroby oraz od 10 ng/ml do 20 ng/ml u biorców nerek i serca we wczesnym okresie po przeszczepieniu. W czasie późniejszego leczenia podtrzymującego, stężenia we krwi na ogół wahały się od 5 do 15 ng/ml u pacjentów z przeszczepioną wątrobą, nerkami lub sercem, tj. 15 ng/ml w ciągu pierwszego miesiąca, 10 ng/ml w ciągu drugiego miesiąca, a następnie 5 ng/ml.

Badania dotyczące oznaczania stężenia przed podaniem kolejnej dawki leku (C_0) oraz stężenia po 2 godz. od jej zastosowania (C_2), jak również wyznaczenie skróconego pola powierzchni pod krzywą stężenie-czas (AUC), mogą również zwiększyć skuteczność i bezpieczeństwo terapii immunosupresyjnej CsA. C_0 dla CsA powinno być zawarte w zakresie 75-300 ng/ml

(150-350 ng/ml terapia indukująca, 100-250 ng/ml terapia podtrzymująca). C_2 jest zbliżone w wartościach do C_{max} , a jest wyznaczane dlatego, że posiada duży współczynnik korelacji z AUC, obliczanym dla zakresu 0-4 godz. W 80% przypadków C_2 prezentuje lepszą zależność z AUC niż C_0 . Ponadto wyznaczenie C_2 jest możliwe na podstawie pojedynczego pobrania krwi, a wyznaczenie AUC wymaga pobrań wielokrotnych, przez co jest bardziej kłopotliwe także dla pacjentów. AUC określa się u pacjentów, u których nie obserwuje się wyraźnego C_{max} w okresie pierwszych 2 godz. od podania dawki leku. Niekiedy, na podstawie badań farmakokinetyki CsA stosowanej po przeszczepie, rozważa się zamianę tego leku na Tac. Ma to miejsce, gdy krzywa jej wchłaniania ma prawie płaski przebieg, pomimo prawidłowego dawkowania [26, 51, 52].

Podjęmowane są próby poszukiwania immunologicznych markerów skuteczności leczenia immunosupresyjnego we krwi i moczu, takich jak liczba limfocytów (CD4, CD8, CD20), liczba komórek CD25+, stężenie receptora dla IL-2, stężenia prozapalnych cytokin, aktywność enzymów (kalcyneuryna, dehydrogenaza monofosforanu inozyny), granzymów i perforyn. Nie znalazły one jednak dotąd zastosowania w codziennej praktyce klinicznej [4].

2.3.7. Niepożądane działania takrolimusa

Bezpośrednią przyczyną różnorodnych powikłań obserwowanych u pacjentów po przeszczepach narządów jest powstawanie wolnych rodników. Są one uwalniane przez komórki układu immunologicznego, stanowiąc ważny czynnik uszkodzenia tkanek, także przeszczepu. Aktywne formy tlenu mogą nasilać odpowiedź zapalną przez bezpośrednie uszkodzenie komórek śródbłonna i mezangium, a także przez zwiększenie ekspresji cząsteczek odpowiedzialnych za stan zapalny. W wyniku reakcji aktywnych metabolitów tlenu z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi, zawartymi w błonach komórkowych, zostaje zapoczątkowana reakcja peroksydacji lipidów [37].

W przeszczepianiu narządów reakcje wolnorodnikowe są odpowiedzialne zarówno za uszkodzenie przeszczepu, jak i za powikłania sercowo-naczyniowe, które są główną przyczyną śmierci chorych. Większość wyników badań dotyczących pacjentów po przeszczepie nerki wskazuje na nasilenie procesów wolnorodnikowych, szczególnie peroksydacji lipidowej. Reakcje wolnorodnikowe i stres oksydacyjny towarzyszą transplantacjom, a szczególnie problemem jest ich nasilenie podczas niedokrwienia i reperfuzji przeszczepianego narządu [37].

Leczenie Tac, w porównaniu z CsA zmniejsza częstość epizodów ostrego odrzucania, lecz nie zmienia istotnie głównych przyczyn utraty przeszczepu.

pionej nerki, jakimi są przewlekła nefropatia i zgon chorych z przyczyn sercowo-naczyniowych. Czynniki ryzyka chorób układu krążenia (hyperlipidemia, cukrzyca, nadciśnienie) występują znacznie częściej u biorców przeszczepu nerki niż w ogólnej populacji. Zarówno wymienione czynniki ryzyka, w pewnym stopniu indukowane przez CNI, jak i toksyczność samych inhibitorów mogą odpowiadać za skrócone przeżycie przeszczepu i śmiertelność biorców [26].

Tac w porównaniu z CsA rzadziej powoduje zwiększenie stężenia lipidów i ciśnienia tętniczego krwi, lecz istotnie częściej odpowiada za występowanie cukrzycy. Wiele badań wykonanych w ostatnich latach wskazuje na korzystny wpływ Tac na procesy wolnorodnikowe i stres oksydacyjny [37].

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na chorobę podstawową i równoczesne stosowanie kilku substancji leczniczych. Większość powikłań polekowych wymienionych poniżej jest odwracalna i/lub ustępuje po zmniejszeniu dawki. W obrębie każdej grupy objawy niepożądane określonej częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Tabela 2 przedstawia częstość występowania niepożądanych działań Tac.

Tabela 2. Częstość występowania niepożądanych działań takrolimusa [26]

Niepożądane działanie	Częstość występowania				
	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia czynności mięśnia sercowego	-	choroba niedokrwienna serca, tachykardia	zaburzenia rytmu serca pochodzenia komorowego i zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, kardiomiopatie, przerost komór, zaburzenia rytmu serca pochodzenia nadkomorowego, kołatanie serca, nieprawidłowy wynik badania EKG, nieprawidłowe tętno i częstość akcji serca	wysiłek osierdziowy	nieprawidłowy echokardiogram

Niepożądane działanie	Częstość występowania				
	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia morfologii krwi oraz czynności układu chłonnego	-	niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia	koagulopatie, zaburzenia parametrów krzepnięcia krwi, krwawienia, pancytopenia, neutropenia	plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia	-
Zaburzenia czynności układu nerwowego	drżenia mięśniowe, ból głowy	drgawki, zaburzenia świadomości, parestezje i zaburzenie czucia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, trudności w pisaniu	śpiączka, udar krwotoczny ośrodkowego układu nerwowego i udar mózgowo-naczyniowy, porażenie i niedowład, encefalopatia, zaburzenia mowy i wystawiania, amnezja	wzmoczone napięcie nerwowe	nużliwość mięśni
Zaburzenia widzenia	-	niewyraźne widzenie, światłowstręt	zaćma	ślepotą	-
Zaburzenia słuchu	-	szumy uszne	niedosłuch	nerwowo-czuciowa głuchota	zaburzenia słuchu
Zaburzenia czynności układu oddechowego	-	duszność, śródmiąższowe schorzenia płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, kaszel, przekrwienie i zapalenie błon śluzowych nosa	niewydolność oddechowa, astma	zespół ostrego wyczerpania oddechowego	-
Zaburzenia czynności żołądka i jelit	biegunka, nudności	stany zapalne żołądka i jelit, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, krwotok z żołądka lub jelit, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, puchlina brzuszna, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspepsji, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia, luźne stolce, objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe	porażenna niedrożność jelita, zapalenie otrzewnej, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zwiększona aktywność amylazy we krwi, refluks żołądkowo-przełykowy, upośledzone opróżnianie żołądka	podniedrożność krętnicy, torbiel rzekoma trzustki	-

Niepożądane działanie	Częstość występowania				
	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	bardzo rzadko
Powikłania czynności układu moczowego	zaburzenie czynności nerek	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, skąpomocz, martwica kanalików nerkowych, toksyczna nefropatia, zaburzenia czynności pęcherza i cewki moczowej, białkomocz	bezmocz, zespół hemolityczno-mocznicowy	-	nefropatie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia czynności skóry i tkanki podskórnej	-	świąd, wysypka, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie się	zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło	martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)	zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia czynności układu kostnego	-	bóle stawów, kurcze mięśni, ból kończyn i pleców	zaburzenia czynności stawów	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	-	hirsutyzm	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hyperglikemia, cukrzyca, hyperkaliemia	hypomagnezemia, hypofosfatemia, hypokaliemia, hypokalcemia, hyponatremia, zatrzymanie płynów w organizmie, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie apetytu, anoreksja, kwasica metaboliczna, hyperlipidemia, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie trójglicerydów, inne zaburzenia elektrolitowe	odwodnienie, hypoproteinemia, hyperfosfatemia, hypoglikemia	-	-
Powikłania po przeszczepieniu nerki	-	zaburzenia czynności przeszczepu	-	-	-

Niepożądane działanie	Częstość występowania				
	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia czynności układu krążenia	nadciśnienie	krwotok, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i niedokrwienne, choroby naczyń obwodowych, niedociśnienie pochodzenia obwodowego	zawał, zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs	-	-
Zaburzenia ogólne czynności organizmu	-	osłabienie, gorączka, obrzęki, dolegliwości bólowe i złe samopoczucie, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała	niewydolność wielonarządowa, objawy grypopodobne, nietolerancja temperatury, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie, złe samopoczucie, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała	pragnienie, ucisk w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, owrzodzenia	zwiększenie tkanki tłuszczowej
Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych	-	zaburzenia czynności wątroby i nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych, zastój żółci i żółtaczką, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych	-	zakrzepica tętnicy wątrobowej, zatorowe choroby żył wątrobowych	niewydolność wątroby, zwężenie dróg żółciowych
Zaburzenia czynności układu rozrodczego	-	-	bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy	-	-
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	objawy niepokoju, stany splątania i dezorientacja, depresja, pogorszenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia umysłowe	zaburzenia psychiatryczne	-	-

Zaburzenia czynności układu krążenia

Najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów po przeszczepie nerek są choroby sercowo-naczyniowe. Nadciśnienie tętnicze rozwija się w przebiegu leczenia Tac lub CsA 67-90% pacjentów po przeszczepie narządów (nerek, serca i trzustki) lub leczonych immunosupresyjnie z powodu chorób autoimmunologicznych. U ponad 2/3 pacjentów nadciśnienie tętnicze pojawia się po przeszczepie serca po raz pierwszy w życiu (*de novo*), najczęściej już w pierwszym roku po zabiegu. Jest to głównie nadciśnienie rozkurczowe, łagodne lub umiarkowane, ale w istotny sposób wpływające na czynność przeszczepionego narządu. Badania eksperymentalne i kliniczne wykazały, że w przypadku nadciśnienia tętniczego po przeszczepie serca najskuteczniej działają leki blokujące kanał wapniowy oraz inhibitory konwertazy angiotensyny [53, 54].

Głównym czynnikiem ryzyka pojawienia się nadciśnienia tętniczego po przeszczepie jest zastosowanie CNI, które działają dodatkowo nefrotoksycznie i naczynioskurczowo. Podstawową rolę w rozwoju i utrzymaniu nadciśnienia tętniczego po przeszczepie serca odgrywa aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron. W wyniku synergistycznego działania nefrotoksycznego CNI i nadciśnienia tętniczego po przeszczepie serca może dojść do rozwoju niewydolności nerek [55].

Mechanizmy hipertensyjnego działania CNI są złożone i obejmują: dysfunkcję śródbłonna poprzez hamowanie aktywacji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) i następne upośledzenie zależnej od eNOS wazodylatacji, obniżenie biodostępności tlenu azotu, zwiększenie produkcji nad-tlenków, pobudzenie syntezy endoteliny-1 (ET-1, *endothelin-1*), aktywację układu sympatycznego oraz pierwotne upośledzenie rozkurczu naczyń oporowych. Skurcz naczyń nerkowych odpowiada za zmniejszenie filtracji kłębuszkowej i zwiększenie reabsorpcji sodu w kanalikach nerkowych. Działanie hipertensyjne związane jest również z nefrotoksycznością leków. U pacjentów leczonych CNI dochodzi do zmniejszenia przepływu obwodowego, zwiększenia oporu naczyniowego i resorpcji zwrotnej sodu. W leczeniu nadciśnienia tętniczego wywołanego przez CNI, w przypadku braku możliwości ich odstawienia, nie stosuje się leków blokujących kanały wapniowe, ponieważ leki z tej grupy mogą zwiększać stężenie CNI w osoczu. Tac rzadziej niż CsA wywołuje nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemię. Europejskie wieloośrodkowe badanie prospektywne dowiodło, że modyfikacja terapii immunosupresyjnej (zamiana CsA na Tac) powoduje redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [53, 54, 55, 56].

U pacjentów leczonych Tac obserwowano przerost komór serca lub przegrody, opisywanych jako kardiomiopatie. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały głównie u dzieci, gdy minimalne skuteczne stężenia Tac we krwi były o wiele większe niż zalecane stężenie

nia maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono stwierdzoną wcześniej chorobę serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zakażenia, przeciążenie płynami i obrzęki. Tac może wydłużać odcinek QT, ale w chwili obecnej brak wyraźnych dowodów na to, że powoduje częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* [57].

Powikłania czynności układu moczowego

Według danych ISHLT (ang. *International Society for Heart and Lung Transplantation*) upośledzenie czynności nerek dotyczy ok. 20% pacjentów w 1. roku i 24% chorych 4 lata po przeszczepie. Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej niewydolności nerek po przeszczepie jest zastosowanie CNI. Blokowanie kalcyneuryny, zależnej od wapnia fosfatazy seryno-treoninowej, jest odpowiedzialne zarówno za działanie immunosupresyjne, jak i nefrotoksyczne leków z tej grupy [58].

Nefrotoksyczność CNI przejawia się w 2 formach: jako czynnościowa (wczesna), spowodowana przez skurcz tętniczek przedkłębuszkowych oraz strukturalna (późna). Późna neurotoksyczność jest skutkiem powtarzających się zaburzeń czynnościowych (skurcz naczyń), prowadzących do niedokrwienia i uszkodzenia kłębuszków nerkowych, oraz bezpośredniego toksycznego wpływu CNI na komórki kanalików nerkowych. Ostra i przewlekła nefrotoksyczność związana jest ze skurczem naczyń, niedokrwieniem nerki oraz zmianami w tkance śródmiąższowej [59]

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Wczesna hyperglikemia stanowi predyspozycję do rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM). Występuje ona u 6,7% pacjentów już w 1. tygodniu po przeszczepie. Częstość występowania PTDM szacuje się obecnie na 3-19% u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Klinicznie podobna jest do cukrzycy typu II. Największe ryzyko rozwoju PTDM występuje w pierwszych 6 miesiącach po przeszczepie. Cukrzyca, poza nadciśnieniem tętniczym i hyperlipidemią, jest jednym z głównych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, które stanowią wiodącą przyczynę zgonów biorców narządów (47%). Jej wystąpienie pogarsza czynność przeszczepu, podwyższa ryzyko ostrego odrzucania oraz obniża przeżycie biorców przeszczepów. Szczególnie narażoną grupą są biorcy przeszczepu nerki w wieku powyżej 55 r.ż. oraz osoby, które przebyły zakażenia HCV, bezpośrednio uszkodzające komórki wysp trzustkowych i zaburzające wątrobowy metabolizm węglowodanów [60, 61, 62].

Cukrzyca potransplantacyjna tradycyjnie kojarzona jest jako powikłanie terapii GKS, ryzyko rozwoju cukrzycy rośnie o 5% na każde 0,01 mg/kg mc. dziennej dawki Pred. Niemniej jednak szereg doniesień wskazuje także na

diabetogeny wpływ CNI [63]. Pacjenci leczeni Tac znamienne częściej rozwijają cukrzycę *de novo* po przeszczepieniu (12-20%, wg innych badań 8-36%) [65, 66], w porównaniu z chorymi otrzymującymi CsA (2-4%). Diabetogenne działanie Tac jest silniejsze niż CsA, ale nie jest ono do końca wyjaśnione i jak się przypuszcza, jest skutkiem zaburzeń sekrecji insuliny, względnie obwodowej insulinooporności. Tac odwracalnie hamuje gen transkrypcyjny dla insuliny, prowadząc do zmniejszenia poziomu mRNA dla tego hormonu. Potwierdzeniem odwracalności tego działania jest fakt, że w przypadku konwersji z Tac na CsA, obserwuje się poprawę kontroli glikemii. Diabetogenne działanie Tac jest ściśle związane z wielkością dawki. Wykazano, iż za szczególnie toksyczne stężenia leku należy uznać te, których wartość przekracza 15 ng/ml w pierwszych miesiącach po transplantacji [64]. Diabetogeny efekt Tac występujący w 1. roku po przeszczepieniu, wydaje się być zależny od dawki leku i jego stężenia we krwi, w kolejnych latach obserwacji po przeszczepie. Jest on porównywalny (oznaczano stężenia glukozy, HbA1c, peptydu C i insuliny) do tego, jaki wykazuje CsA [65, 66].

CNI są również czynnikami zwiększającymi kaliemię. Hyperkaliemia może przebiegać bezobjawowo lub manifestować się osłabieniem, porażeniem mięśni szkieletowych, rhabdomyolizą i zaburzeniami rytmu serca. Czynniki sprzyjającymi powstawaniu zaburzeń gospodarki potasowej są: cukrzyca, przewlekła niewydolność krążenia, hypowolemia, niewydolność nerek oraz stosowanie takich leków, jak: diuretyki oszczędzające potas, blokery układu renina-angiotensyna-aldosteron i zakończeń β_2 -adenergicznych, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz trymetoprim, CNI i inhibitory steroidogenezy (heparyna, ketokonazol). Hyperkaliemia może być wynikiem ostrej lub schyłkowej niewydolności nerek, defektów cewkowych upośledzających wydalanie potasu z moczem (np. przez leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron, NLPZ, CsA, leki przeciwgrzybicze) lub rozpadu komórek (ang. *tumor lysis syndrome*). Objawy kliniczne hyperkaliemii obejmują zaburzenia czynności zarówno mięśni poprzecznie prążkowanych oraz mięśnia sercowego, jak i miocytów gładkich. Swoistym antidotum są sole wapnia podane dożylnie. W ciężkich przypadkach chorego może uratować jedynie dializoterapia [67].

W ostatnich latach wyjaśniono etiologię hypomagnezemia spowodowanej stosowaniem CNI. Wykazano, że terapia immunosupresyjna Tac niekorzystnie wpływa na ekspresję białka TRPM6 (oddziałującego na proces reabsorpcji magnezu w kanaliku nerkowym), przyczyniając się do zwiększonej utraty tego pierwiastka z moczem. Zmniejszona ekspresja białka TRPM6 w kanaliku nerkowym jest bezpośrednią przyczyną hypermagnezurii. Prawdopodobnie w podobny sposób oddziałuje na kanalik nerkowy CsA, chociaż nie zostało to jednoznacznie udowodnione w przeprowadzo-

nych dotychczas badaniach. Leki te hamują reabsorpcję magnezu w kanałkach nerkowych, powodując u części chorych wystąpienie hypomagnezemu. Jak wykazały badania, Tac nie ma wpływu na ekspresję TRPM6 w przewodzie pokarmowym. Odpowiednia suplementacja magnezu w diecie zapobiega wystąpieniu hypomagnezemu u pacjentów leczonych przewłoką CNI [68].

Po przeszczepie u 60-80% pacjentów obserwuje się hyperlipidemię, za którą są odpowiedzialne: dieta bogata w cholesterol, predyspozycje genetyczne (rodzinna hyperlipidemia) i leki immunosupresyjne. Tac, a w większym stopniu CsA, zmniejsza syntezę kwasów żółciowych z cholesterolu, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stężenia cholesterolu w osoczu. Zalecanym postępowaniem w przypadku hyperlipidemii jest włączenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Do najczęściej stosowanych po transplantacji leków z tej grupy należą prawastatyna i simwastatyna. Badania wykazały, że Tac zmniejszył hyperlipidemię u pacjentów uprzednio leczonych CsA i zwiększył odporność na utlenianie LDL i HDL. Tac jest mniej lipogenny i w porównaniu z CsA ma lepszy profil sercowo-naczyniowy [37].

Dysfunkcja śródbłonna naczyń jest wczesnym wskaźnikiem zmian miażdżycowych po transplantacji, tak więc istotnym jest, w jaki sposób leki stosowane po transplantacji wpływają na procesy wolnorodnikowe, zachodzące w jego obrębie. Badania *in vitro* na ludzkich komórkach śródbłonna pochodzących z mikrona naczyń wykazały, że CsA, Rapa i MMF silniej indukowały stres oksydacyjny w porównaniu z Tac i metyloprednizolonem. Indukcja stresu oksydacyjnego przez immunosupresanty miała związek z aktywnością metaboliczną i apoptozą komórek. Wszystkie badane leki, oprócz Tac, zwiększały wytwarzanie tlenku azotu (NO). Metyloprednizolon i MMF wywoływały mniejsze zmiany w czynności komórek śródbłonna w porównaniu z CsA [37].

Infekcje wirusowe, bakteryjne i grzybicze oraz zakażenia pasożytnicze

Podobnie jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów otrzymujących Tac często zwiększa się ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego), zarówno uogólnionego, jak i miejscowego. Istniejące zakażenia mogą ulec nasileniu [26]. Hamując humoralne i komórkowe reakcje odpornościowe, Tac i CsA stwarzają większą możliwość nadkażenia bakteryjnego, wirusowego, grzybiczego, a także niekontrolowanego namnożenia się flory bakteryjnej saprofitycznej, która do czasu przeszczepu nie stwarzała żadnych zagrożeń.

Infekcje wirusowe u pacjentów po przeszczepieniu nerek pojawiają się po ok. 4 tygodniach od zabiegu. Do najczęstszych należą zakażenia: wiru-

sem cytomegalii (CMV), wirusem Epsteina-Barr (EBV), ludzkim wirusem brodawczaka (HPV) oraz wirusami zapalenia wątroby typu B i C. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym Tac, zgłaszano przypadki występowania nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane z zakażeniem wirusem JC. Budzące początkowo szerokie zainteresowanie wirusy HHV 6 i HHV 7 nie wydają się istotnymi patogenami u biorców przeszczepu nerkowego. W trakcie leczenia przeciwwirusowego kontynuuje się immunosupresję wg dotychczasowego schematu. W przypadku wystąpienia epizodu ostrego odrzucania, pacjenci otrzymują leczenie „pulsami sterydowymi”, a w razie braku poprawy zmieniają się dawki dotychczasowych leków immunosupresyjnych lub schemat leczenia. Jednym z najpoważniejszych, immunomodulacyjnych działań interferonu u pacjentów po transplantacji narządowej jest wystąpienie odrzucania komórkowego, które może przejść w fazę przewlekłą i zakończyć się utratą przeszczepu lub zgonem [69, 70, 71].

Drobnoustrojami patogennymi w infekcjach bakteryjnych u pacjentów leczonych Tac są najczęściej: *Escherichia coli*, *Pseudomonas species*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Enterococcus* i *Staphylococcus*. W posiewach dominują 2 grupy drobnoustrojów: enterokoki, reprezentowane przez 1 gatunek (*E. faecium*), oraz tzw. pałeczki jelitowe (*Enterobacteriaceae*). Pałeczki Gram (-) występują częściej niż ziarniaki Gram (+) zarówno w zakażeniach miejsca operowanego, jak i w zakażeniach dróg moczowych. Dominacja w zakażeniach flory Gram (-) może się wiązać nawet z 27% śmiertelnością. Jeśli po przeszczepieniu u pacjenta występują epizody septyczne, to ich liczba może się wahać od 1 do kilku. Największe ich nasilenie występuje we wczesnym okresie po przeszczepieniu, głównie w ciągu miesiąca. Posocznice u pacjentów po przeszczepieniach występowały w różnych ośrodkach z odmienną częstością – od 6% do 25% [72, 73].

U pacjentów z chorobami nerek i po przeszczepieniu nerki opisywano przypadki szerzenia się infekcji mikroflorą jamy ustnej. Po transplantacji nerek dochodzi do obniżenia pH środowiska jamy ustnej i aktywizacji procesu próchnicowego. Powikłania ogólnoustrojowe towarzyszące niewydolności wątroby sprzyjają prawdopodobnie podatności tkanek zmineralizowanych zębów na działanie czynników kriogennych, skutkujących znaczną intensywnością występowania próchnicy w okresie po transplantacji. Próchnica częściej występowała u pacjentów po transplantacji nerki (82,78%) niż wątroby (81,25%) oraz częściej u leczonych CsA (82,17%) niż Tac (79,62%) [73, 74].

Chorzy po przeszczepieniach narządów częściej przechodzą zakażenie gruźlicze. Częstość gruźlicy wśród biorców przeszczepu jest 20-74 razy wyższa niż wśród ogólnej populacji. Gruźlica jest poważnym zakaże-

niem oportunistycznym u chorych z przeszczepioną nerką. Powszechnie uważa się, że najczęściej do zakażenia dochodzi do 5 lat po transplantacji. Leczenie immunosupresyjne Tac i MMF wiąże się ze zwiększonym zachowaniem na gruźlicę w porównaniu do leczenia CsA i Aza. Nefrotoksyczność leków przeciwprątkowych, nasilona w przypadku nerki przeszczepionej, może być przyczyną przejściowego lub trwałego upośledzenia czynności przeszczepionego narządu, a nawet jego utraty. Jednocześnie zagrażający życiu rozsiany proces gruźliczy może wymagać zmniejszenia lub nawet zaprzestania leczenia immunosupresyjnego, co zazwyczaj prowadzi do ostrego odrzucania [75].

Kandydoza jamy ustnej jest jednym z najczęściej spotykanych powikłań terapii immunosupresyjnej. Badania wykazują, że kandydoza (wywoływana głównie przez grzyby z rodzaju *Candida* oraz *Aspergillus fumigatus*) rozwija się u 20-60% osób poddanych transplantacji narządów. Zaobserwowano, iż grzybica jamy ustnej pojawia się niezależnie od ustalonego schematu terapii immunosupresyjnej i dotyczy zarówno pacjentów przyjmujących Tac (25,9%), jak i CsA (14,8%) [72, 76].

Nowotwory łagodne i złośliwe

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Wynosi ono < 3%. W związku ze stosowaniem Tac, zgłaszano wystąpienie łagodnych oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV oraz nowotworów złośliwych skóry [77].

Przerost dziąseł

Pomimo wielu badań, patomechanizm tego zjawiska nie został do końca wyjaśniony. Histologicznie w tkance łącznej dziąsła z polekowymi przerostami wykazano zaburzenia równowagi syntezy i degradacji kolagenu, zwiększoną proliferację fibroblastów dziąsłowych, zwiększone wytwarzanie przez fibroblasty amorficznej substancji podstawowej, wzrost ilości mastocytów oraz zahamowanie apoptozy, która odgrywa istotną rolę w utrzymaniu hemostazy tkankowej [78].

Hyperplazja dziąseł częściej występowała u osób leczonych CsA (70,4%) niż u leczonych Tac (18,5%) oraz częściej dotyczyła osób po 40 r.ż. Pierwsze zmiany występowały po 3 miesiącach i rozwijały się w czasie. Największe nasilenie rozrostów dziąseł dotyczyło przedniego odcinka uzębienia (od kła do kła). Nie zaobserwowano związku hyperplazji dziąseł z sumaryczną dawką całkowitą każdego z leków [79].

Przerost związany ze stosowaniem leków ulegał regresji po zaprzestaniu ich stosowania. U badanych po konwersji z CsA na Tac, pomimo nadal równoległego stosowania leków blokujących kanały wapniowe, opisano

istotną redukcję powiększenia tkanek dziąsła z jednoczesną poprawą miejscowego stanu klinicznego. Tac nie zwiększał odkładania kolagenu typu I, co potwierdziło wcześniejsze doniesienia o braku jego wpływu na powstawanie przerostu dziąseł. Uznano, że zmiana CsA na Tac jest bezpiecznym i skutecznym sposobem leczenia cyklosporynozależnego przerostu dziąseł [80, 81].

2.3.8. Niepożądane interakcje takrolimusa z innymi lekami

Faza wchłaniania

Leki z grupy azoli (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, worykonazol) zmniejszają aktywność P-gp, wskutek czego więcej Tac ulega wchłanianiu, a tym samym jego stężenie we krwi jest większe. Badania farmakokinetyki wykazały, że to zwiększenie stężenia we krwi następuje głównie w wyniku zwiększonej biodostępności Tac podanego doustnie, będącej skutkiem zahamowania aktywności izoenzymu CYP3A4 w ścianie jelit. Chinolony (lewofloksacyna) również mogą zwiększać biodostępność Tac. Obserwowano wzrost AUC o 27%. Leki pobudzające motorykę przewodu pokarmowego, takie jak metoklopramid i cyzapryd, są odpowiedzialne za zwiększenie wchłaniania, a przez to dostępności układowej i stężenia Tac we krwi. Naryngenina i dihydroksybergamotyna zawarte w soku grejpfrutowym, hamują aktywność izoenzymu CYP3A4 w ścianie jelit i w ten sposób zwiększają biodostępność Tac, nasilając jego toksyczność. Dlatego należy zawsze popijać ten lek wodą. Natomiast sewelamer może zmniejszać wchłanianie omawianego leku immunosupresyjnego [26, 42, 82, 83].

Faza dystrybucji

Tac w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami. Należy zatem podczas terapii tym lekiem wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z innymi produktami leczniczymi o znanym, dużym powinowactwie do białek osocza (np. z NLPZ, doustnymi lekami przeciwzkrzepowymi lub przeciw cukrzycowymi). Substancje te, wypierając Tac z wiązania z białkami krwi, zwiększają stężenie jego frakcji wolnej, farmakologicznie czynnej, co może spowodować nasilenie jego działania leczniczego, ale również zwiększenie toksyczności [26, 83].

Faza metabolizmu

Dostępny układowo Tac jest metabolizowany głównie z udziałem wątrobowego izoenzymu CYP3A4. Istnieją również dowody na żołądkowo-jelitowy metabolizm z udziałem tego izoenzymu w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych lub preparatów ziołowych, o których wiadomo, że hamują lub indukują aktywność CYP3A4, może wpływać na

zwiększenie lub zmniejszenie stężenia Tac we krwi. Substancje lecznicze, będące inhibitorami CYP3A4, osłabiają i spowalniają metabolizm Tac, zwiększając tym samym jego stężenie we krwi. Konieczna może być wówczas redukcja stosowanej dawki leku. Natomiast substancje lecznicze, będące induktorami CYP3A4, nasilają i przyspieszają metabolizm Tac, powodują więc zmniejszenie jego stężenia we krwi, co może wiązać się z utratą jego skuteczności leczniczej. Konieczne może być wówczas zwiększenie dawki Tac. Dlatego zaleca się monitorowanie stężeń tego leku we krwi zwłaszcza, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zaburzają jego metabolizm poprzez wpływ na aktywność izoenzymu CYP3A4. Zaleca się także odpowiednie dostosowanie jego dawki, w celu zapewnienia stałej ekspozycji na Tac [26, 83].

Inhibitory metabolizmu takrolimusa

Wykazano, że wymienione poniżej substancje lecznicze zwiększają stężenie Tac we krwi, poprzez hamujący wpływ na jego metabolizm.

Do silnych inhibitorów metabolizmu Tac należą leki przeciwgrzybicze z grupy azoli: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol i worykonazol, słabszym jest klotrymazol. Jednoczesne stosowanie tych substancji z Tac może wymagać zmniejszenia jego dawek u prawie wszystkich pacjentów.

Ponadto stwierdzono, iż leki z grupy blokerów kanału wapniowego (nifedypina, nikardypina, felodypina, diltiazem i werapamil), będąc inhibitorami aktywności izoenzymu CYP3A4 oraz P-gp, mogą zmniejszać metabolizm Tac, przez co powodują zwiększenie jego stężenia we krwi.

Antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna, josamycyna, triacetyloleandomycyna), jako inhibitory CYP3A4 oraz leki nefrotoksyczne, zwiększają stężenie Tac we krwi i nasilają jego nefrotoksyczność. Dlatego, aby uniknąć wystąpienia addycyjnego i/lub synergistycznego działania nefrotoksycznego, nie należy przyjmować jednocześnie antybiotyków makrolidowych i Tac.

Leki z grupy inhibitorów proteazy HIV (rytonawir, lopinawir, nelfinawir) są również odpowiedzialne za osłabienie metabolizmu Tac i zwiększenie jego stężenia we krwi oraz nasilenie ryzyka wystąpienia jego niepożądanych działań.

U osób charakteryzujących się zmniejszoną aktywnością izoenzymu CYP2C19, uczestniczącego w metabolizmie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (omeprazolu, lanzoprazolu, pantoprazolu), odpowiedzialność za biotransformację tych substancji przejmuje izoenzym CYP3A4. Wymienione leki należą do jego inhibitorów, przez co zwiększają stężenie Tac we krwi u tych pacjentów.

Hormony sterydowe (danazol, etynyloestradiol, kortyzon, gestoden) mogą hamować metabolizm Tac poprzez wpływ na aktywność izoenzymu CYP3A4 i zwiększać jego stężenie we krwi.

Streptograminy (chinuprystyna i dalfoprystyna) są również inhibitorami wymienionego enzymu i stosowane jednocześnie z Tac powodują zwiększenie jego stężenia we krwi nawet o 15%.

W badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że następujące substancje lecznicze mogą w podobny sposób hamować metabolizm Tac: bromokryptyna, chinidyna, chloramfenikol, cymetydyna, dapson, ergotamina, lidokaina, mefenytol, metronidazol, mikonazol, midazolam, nefazodon, nilwadydyna, noretynodron, tamoksyfen. Prawdopodobnie do tej grupy związków należy również teofilina, ponieważ powoduje ona zwiększenie stężenia Tac we krwi, jednak mechanizm tej interakcji nie został jak dotąd poznany [26, 42, 83, 84].

Induktory metabolizmu takrolimusa

Stwierdzono, iż wymienione poniżej substancje lecznicze są odpowiedzialne za zmniejszenie stężenia Tac we krwi, przez indukujący wpływ na jego metabolizm.

Do silnych induktorów należą ryfampicyna, fenytoina oraz preparaty dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Są one nie tylko induktorami CYP3A4, ale także zaburzają transport Tac przez P-gp, co dodatkowo wpływa na zmniejszenie jego stężenia we krwi. Stosowanie tych leków może wymagać zwiększenia dawki Tac u prawie wszystkich pacjentów.

Obserwowano również istotne klinicznie interakcje z fenobarbitem, karbamazepiną, metamizolem i izoniazydem, prowadzące do zmniejszenia stężenia leku immunosupresyjnego we krwi.

W podobny sposób działają GKS (prednizolon, metyloprednizolon), stosowane w podtrzymujących dawkach w immunoterapii. Wykazano, że stosując schematy immunosupresyjne zawierające GKS i Tac, należy zwiększyć dawkę Tac nawet o 30%, aby uzyskać odpowiednie jego stężenie terapeutyczne we krwi. Jednak w praktyce klinicznej najczęściej zmniejsza się dawki GKS zamiast bardziej ryzykownego zwiększania dawki Tac. Natomiast duże dawki GKS, podawane w leczeniu ostrego odrzucenia przeszczepu, mogą zwiększać stężenie Tac we krwi.

Induktorem aktywności CYP3A4 są również efawirenz, lamiwudyna i zydowudyna, jak również echinokandyny (anidulafungina, kaspofungina), które zmniejszają stężenie Tac we krwi nawet o 26% [26, 83].

Wpływ takrolimusa na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Tac jest znanym inhibitorem aktywności izoenzymu CYP3A4, z tego powodu jednoczesne jego stosowanie z produktami leczniczymi, których me-

tabolizm odbywa się w podobny sposób, może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych i nasilać ich toksyczność. Wykazano, że Tac zwiększa stężenie fenytoiny we krwi.

Nie zaleca się skojarzonego podawania Tac z CsA, jak również z Rapa. Następstwem jest bowiem przedłużenie okresu półtrwania tych leków. Ponadto może wystąpić synergistyczne i/lub addycyjne działanie nefrotoksyczne. W badaniach klinicznych obserwowano dwukrotny wzrost stężenia kreatyniny we krwi pacjentów stosujących CsA jednocześnie z Tac. Należy też zachować ostrożność podczas podawania Tac pacjentom leczonym wcześniej CsA. Natomiast Rapa zmniejsza stężenie Tac we krwi, a ponadto zwiększa ryzyko działania hepatotoksycznego. Równoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych z Tac zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów układu chłonnego i raka skóry.

Dane na temat interakcji Tac ze statynami są ograniczone, nieliczne wskazują, że farmakokinetyka statyn nie ulega większym zmianom podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Ponieważ Tac może zmniejszać klirens środków antykoncepcyjnych zawierających steroidy i w następstwie zwiększać stężenie hormonów, należy wziąć to pod uwagę podczas podejmowania decyzji o wyborze metody zapobiegania ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że Tac może zmniejszać klirens i wydłużać okres półtrwania pentobarbitalu i fenazonu [26, 83].

Inne rodzaje interakcji istotnych klinicznie

Tac podawany jednocześnie z produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym (np. aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, kotrymoksazol, NLPZ, gancyklowir lub acyklowir), może nasilać ich toksyczne działanie. Zwiększone działanie nefrotoksyczne obserwowano po podaniu amfoterycyny B i ibuprofenu jednocześnie z Tac.

Podczas leczenia Tac może wystąpić lub nasilić się istniejąca wcześniej hyperkaliemia, należy zatem unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amylorydu, triamterenu, spironolaktanu). Również antagoniści receptora angiotensynowego II (kandezartancyleksetylu, losartan) stosowane jednocześnie z Tac, wpływają na wzrost ryzyka hyperkaliemii.

Leki zawierające wodorotlenek magnezu, sodu i glinu oraz bikarbonian sodu, mogą zmniejszać stężenie Tac we krwi.

Leki immunosupresyjne mogą również wpływać na odpowiedź na szczepionki, dlatego szczepienia podczas leczenia Tac mogą być mniej skuteczne.

ne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje [26, 83].

2.3.9. Toksyczność takrolimusa

W badaniach na szczurach, królikach i pawianach stwierdzono, że nerki i trzustka są głównymi docelowymi narządami toksycznego działania Tac. Obserwowano toksyczne działanie tego leku na układ nerwowy i narząd wzroku, jak również na reprodukcję oraz poród. W czasie dożylnego podawania Tac królikom stwierdzono odwracalne działanie kardiotoksyczne.

Doświadczenie z przedawkowaniem Tac u ludzi jest ograniczone. Opiszano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania tego leku, którego objawami były drżenia mięśniowe, bóle głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywka, letarg, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Opisano również przypadek 23-letniej pacjentki po przeszczepie nerki, która w celach samobójczych przyjęła 100 mg preparatu Prograf i pomimo wykonania płukania żołądka i podania węgla aktywowanego, zmarła [85].

Brak jest swoistego antidotum dla Tac. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne postępowanie podtrzymujące czynności organizmu i leczenie objawowe. Zważywszy na dużą masę cząsteczkową Tac, jego słabą rozpuszczalność w wodzie i bardzo duży stopień wiązania z erytrocytami i białkami osocza, przypuszcza się, że leku nie można usunąć z organizmu poprzez dializę. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo dużym jego stężeniem w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyły toksyczne stężenie. W przypadkach zatrucia podanym doustnie Tac, pomocne może być płukanie żołądka i/lub podanie adsorbentów (takich jak węgiel aktywowany), jeżeli zostaną zastosowane w krótkim czasie po jego przyjęciu [86].

2.3.10. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania takrolimusa

Ciąża i karmienie piersią

U kobiet w ciąży dopuszczalne jest stosowanie Tac (kat. C). Badania prowadzone u kobiet wykazały, że przenika on przez barierę łożyska. Ograniczone dane uzyskane w badaniach u kobiet z przeszczepionymi narządami leczonych Tac nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych w czasie ciąży oraz u noworodka w porównaniu z leczeniem innymi produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyj-

nym. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. Można rozważyć stosowanie Tac u kobiet w ciąży w przypadku braku bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku narażenia płodu na działanie leku, należy kontrolować stan noworodka w kierunku wystąpienia powikłań, zwłaszcza dotyczących nerek. Istnieje ryzyko przedwczesnego porodu, jak również ryzyko hiperkaliemii u noworodka (8 przypadków na 111 noworodków, tj. 7,2%), która z czasem ustępuje samoistnie [26, 87].

W USA raportowano poronienia u kobiet otrzymujących Rapa i Tac w terapii skojarzonej. U 2 kobiet wcześniejsze ciąży przebiegały prawidłowo i rodziły one zdrowe dzieci. W 1 przypadku odnotowano poronienie 8 miesięcy po zaprzestaniu stosowania leków.

Physician Drug Reference i *DrugDex* informują, że Tac przenika przez łożysko i może powodować hiperkaliemię i zaburzać czynność nerek u noworodka. W retrospektywnym badaniu obejmującym 100 ciąż u 84 kobiet otrzymujących Tac przed poczęciem i w ciąży stwierdzono 12% poronień [88].

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach wykazano toksyczne, teratogenne działanie Tac na zarodek i płód, stosowanego w dawkach toksycznych dla matek. U szczurów Tac wywierał szkodliwy wpływ na reprodukcję samców.

Tac wydziela się z mlekiem matki. Ponieważ nie można wykluczyć jego szkodliwego działania u noworodka, kobiety otrzymujące ten lek nie powinny karmić piersią.

Inne informacje

W początkowym okresie po przeszczepieniu narządu rutynowo monitoruje się następujące parametry: ciśnienie tętnicze krwi, pracę serca (EKG), stan neurologiczny pacjenta, jego wzrok, stężenia: glukozy we krwi na czczo, elektrolitów (szczególnie potasu) oraz białek w osoczu, wykonuje się próby czynnościowe wątroby i nerek, oznacza parametry hematologiczne oraz krzepnięcia krwi. W razie stwierdzenia istotnych klinicznie zaburzeń rozważa się wprowadzenie zmian w stosowanym leczeniu immunosupresyjnym.

W czasie przyjmowania Tac nie wolno stosować produktów pochodzenia roślinnego, w tym zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ze względu na ryzyko wystąpienia niepożądanych interakcji prowadzących do zmniejszenia jego stężenia we krwi i osłabienia działania leczniczego.

Wszyscy pacjenci z grupy wysokiego ryzyka, poddawani leczeniu immunosupresyjnemu, powinni być monitorowani z zastosowaniem procedur, takich jak: echo serca lub EKG w okresie przed i po przeszczepieniu

(np. początkowo po 3 miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie wystąpienia nieprawidłowości, rozważa się zmniejszenie dawki Tac lub zastąpienie go innym lekiem immunosupresyjnym.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe, przez noszenie odpowiedniej odzieży i stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku filtra ochronnego przed promieniowaniem UV. Nie jest znane ryzyko wystąpienia raka wtórnego.

U pacjentów leczonych Tac zgłaszano występowanie zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES). Jeśli pojawią się charakterystyczne dla niego objawy, takie jak: ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki lub zaburzenia widzenia, wykonuje się badanie obrazowe, np. przy użyciu rezonansu magnetycznego. Po jednoznacznym rozpoznaniu PRES, zaleca się utrzymywanie u pacjenta prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi i leczenie przeciwdrgawkowe oraz natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego stosowania Tac [26].

2.4. Inne leki immunosupresyjne

2.4.1. Inhibitory kalcyneuryny

Cyklosporyna A (CsA) od wielu lat jest podstawowym lekiem immunosupresyjnym. Zaliczana jest do CNI, działających poprzez hamowanie zdolności limfocytów T do syntezy przede wszystkim IL-2, ale również IL-3, IL-4 i INF- γ . W obecności CsA w aktywowanych komórkach nie pojawia się mRNA dla IL-2. Ekspresja genu dla tej cytokiny pozostaje pod kontrolą promotora, z którym wiążą się różne czynniki transkrypcyjne (AP-1, AP-3, NF κ B, Oct-1), jednak największe znaczenie ma czynnik jądrowy aktywowanych limfocytów T (ang. *Nuclear Factor of Activated T-cells*, NF-AT), którego oddziaływanie z lekiem odgrywa kluczową rolę w immunosupresji. Wpływa na limfocyty T i B, hamując zarówno odpowiedź komórkową, jak i humoralną. CsA hamuje proliferację limfocytów T, stymulowaną mitogenami, przeciwciałami anti-CD3 i alloantygenami. Lek blokuje również aktywację klonów limfocytów CD4+ i CD8+ w obecności swoistych antygenów. Jednak CsA nie hamuje proliferacji limfocytów stymulowanej cytokinami, takimi jak IL-2 czy IL-4 [50, 89].

CsA słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, jej biodostępność po podaniu doustnym wynosi średnio 30%. Dawka dożylna stanowi około 1/3

dawki doustnej. Lepszą (średnio o 20%) dostępność biologiczną leku, uzyskano dzięki jego połączeniu z surfaktantem, umożliwiającym produkcję mikroemulsyjnej postaci leku.

CsA jest lekiem stosowanym w profilaktyce odrzucania, nie ma jednak zdolności do zahamowania już toczącego się procesu odrzucania narządu. Doustna dawka (około 5 mg/kg mc.), podawana co 12 godz., korygowana jest w zależności od aktualnego stężenia leku we krwi. Ze względu na to, że zarówno wchłanianie, jak i eliminacja leku mogą się zmieniać i zależą od wielu czynników (aktualna wydolność metaboliczna wątroby, biegunki, interakcje z innymi lekami), szczególnie we wczesnym okresie po transplantacji, monitorowanie stężenia CsA musi być bardzo dokładne [90, 91]. Jeśli rozpocznie się proces ostrego odrzucania przeszczepu, wówczas stosuje się CsA w połączeniu z metyloprednizolonem. W przypadku choroby GvHD podaje się CsA w dawce 12 mg/kg mc., co drugi dzień, przy czym terapia musi trwać co najmniej 14 dni, lecz nie dłużej niż 2 miesiące [28, 92, 93].

Podstawowym niepożądanym działaniem CsA jest nefrotoksyczność. Ma to największe znaczenie u pacjentów po przeszczepieniu nerki, gdyż może powodować trudności w odróżnieniu objawów odrzucania od efektów toksycznego uszkodzenia narządu. Nefrotoksyczność CsA jest duża, zależna od dawki i odwracalna po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki leku. Wynika ona przede wszystkim ze stymulacji wytwarzania TGF- β , endoteliny A (działającej prozapalnie i mitogennie) oraz proliferacji komórek mięśni gładkich tętnic. Przewlekła nefropatia (uszkodzenie kanalików nerkowych, arteriopatía, śródmiąższowe włóknienie) może być wskazaniem do zmiany leku immunosupresyjnego. Z pozostałych powikłań najbardziej istotna może być neurotoksyczność, która potęgowana jest przez hypomagnezemię. Obserwuje się również zaburzenia gospodarki węglowodanowej, lipidowej, nadciśnienie tętnicze, hepatotoksyczność, hirsutyzm i przerost dziąseł [94].

CNI, zarówno CsA, jak i Tac mogą być stosowane w pierwotnym schemacie leczenia immunosupresyjnego, natomiast nie należy ich ze sobą łączyć. U pacjentów, którzy otrzymywali Tac, odnotowuje się mniej epizodów ostrego odrzucania, niż u chorych leczonych CsA. Również porównanie skuteczności dwóch najczęściej stosowanych obecnie schematów immunosupresji po transplantacji serca (CsA z MMF i Tac z MMF), wykazuje przewagę Tac, polegającą na zmniejszeniu częstości występowania ostrego odrzucania, przy porównywalnym profilu działań niepożądanych. Zastosowanie zarówno CsA, jak i Tac w pierwotnym schemacie immunosupresji jest związane z wystąpieniem działań niepożądanych. Po podaniu CsA może wystąpić upośledzenie czynności nerek, nadciśnienie tętnicze, hyper-

cholesterolemia. Natomiast podanie Tac jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy *de novo* [95].

Podstawowym wskazaniem do zastąpienia CsA przez Tac są nawracające epizody ostrej reakcji odrzucania przeszczepu. Wykazano, że ta zamiana wiąże się nie tylko ze zmniejszeniem odsetka ostrej reakcji odrzucania, ale również z poprawą parametrów gospodarki lipidowej. Ponadto, wprowadza się do terapii Tac zamiast CsA z powodu obserwowanych jej nasilonych działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych po Tac, można go zastąpić CsA [96, 97, 98].

2.4.2. Leki antyproliferacyjne

Azatiopryna (Aza) to imidazolowa pochodna 6-merkaptopuryny, jednego z pierwszych leków immunosupresyjnych, stosowanych w farmakoterapii. Jest analogiem zasad purynowych biorących udział w syntezie DNA. W organizmie ulega przemianie do kwasu 6-tioinozynowego, który zastępuje cząsteczki zasad purynowych. Dochodzi do zaburzenia syntezy kwasu guanylanowego i adenylanowego, a w wyniku tego do zahamowania syntezy kwasów nukleinowych w limfocytach stymulowanych antygenem. Lek działa głównie na komórki dzielące się. Aza hamuje czynność limfocytów T, a w mniejszym stopniu także limfocytów B. Działanie Aza polega na obniżeniu bezwzględnej liczby limfocytów B, zmniejszeniu ich zdolności do różnicowania się, a także zmniejszeniu liczby komórek prezentujących antygen.

Azatiopryna znajduje zastosowanie przede wszystkim w profilaktyce odrzucania przeszczepów. W leczeniu immunosupresyjnym może od początku wchodzić w skład schematu 3-lekowego (CsA, Aza, Pred) lub być dołączana do schematu 2-lekowego (CsA, Pred), dopiero po epizodzie ostrego odrzucania. Zaletami jej stosowania jest dostępność, mały koszt i łatwość podawania (1-2 mg/kg mc. w jednorazowej dawce dobowej). Ponieważ poważnym niepożądanym działaniem stosowania Aza jest hamowanie czynności szpiku kostnego, tj. mielotoksyczność (leukopenia, trombocytopenia, czasami pancytopenia) oraz rzadziej-hepatotoksyczność, istnieje tendencja zastępowania jej inhibitorami syntezy puryn drugiej generacji, powodującymi mniej powikłań [28, 99].

Mykofenolan mofetylu (MMF) oraz mykofenolan sodu (MPS) są lekami zaliczanymi do grupy antymetabolitów, działającymi jednak znacznie bardziej selektywnie od Aza. Są to pochodne kwasu mykofenolowego (MFA), antybiotyku uzyskanego z pleśni *Penicillium*. Kwas ten stosowany jest w postaci estru (MMF) lub soli (MPS), które po podaniu doustnym ulegają hydrolizie w jelitach do aktywnej postaci, tj. kwasu mykofenolowego. Hamuje on proliferację limfocytów T i B, blokuje syntezę puryn, przeciwciał IgG,

limfocytów T-helper, jak również syntezę czynników adhezji limfocytów [100, 101].

MFA stosowany jest zarówno w podstawowym schemacie leczenia oraz jako lek wspomagający w ostrym i w przewlekłym odrzucaniu (wpływ na komponentę naczyniową). Zalecane dawkowanie MMF u pacjentów po transplantacji to 2,0-3,0 g na dobę. W celu ustalenia optymalnego dawkowania można oznaczać stężenie substancji czynnej (MFA) we krwi. Przyjmuje się, że optymalne podstawowe stężenie MFA jest większe od 1 µg/ml. Wprowadzenie do leczenia MMF umożliwiło znaczną redukcję dawki lub odstawienie CsA u pacjentów z uszkodzeniem nerek. Uważa się, że MMF – jako lek II generacji, hamujący specyficznie syntezę puryn, zastąpi Aza. Niepożądanym działaniem stosowania mykofenolanów jest przede wszystkim supresja szpiku (zależna od dawki) oraz zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (biegunka, bóle brzucha) [102].

Leki antyproliferacyjne (hamujące proliferację limfocytów) wykazują różnice w zakresie skuteczności. Aza ma znacznie słabsze działanie w stosunku do MMF. Badania wykazują podobną skuteczność MMF i MPS. Stosowanie MMF zamiast Aza wybitnie zmniejsza częstość ostrego odrzucania po przeszczepieniu: nerki (o 50%), wątroby (o 19%), serca (o 34%). MMF działa nefrotoksycznie, nie powoduje jednak hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy ani osteoporozy. Lek ten zmniejsza ryzyko przewlekłego odrzucania przeszczepu o 72%, a ponadto mniejsze jest ryzyko występowania nowotworów, w porównaniu z innymi schematami immunosupresji. Uznaną metodą postępowania stało się zmniejszanie do minimum stężenia CsAu pacjentów, u których stosunkowo wcześniej po przeszczepie doszło do upośledzenia czynności nerek i jednoczesnego podawania MMF. Rozważana jest również możliwość całkowitego odstawienia CsAu pacjentów ze znacznym uszkodzeniem nerek w bardzo późnym okresie po transplantacji, pod warunkiem zastosowania MMF. Coraz powszechniejsze uznanie wzbudza metoda oznaczania stężenia aktywnej składowej leku (MFA) we krwi. Jest to szczególnie wskazane u pacjentów zgłaszających objawy charakterystyczne dla przedawkowania MMF, tj. biegunki, bóle brzucha, wymioty, niedokrwistość [92].

W porównaniu z Aza, zastosowanie MMF (w połączeniu z CsA i GKS) u pacjentów po przeszczepie, powoduje zwiększenie odsetka chorych żyjących w 1. roku po transplantacji oraz zmniejszenie liczby epizodów ostrego odrzucania. Podobny efekt można uzyskać, zamieniając Aza na MPS. W rezultacie zalecanym lekiem hamującym proliferację limfocytów u wszystkich pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do jego stosowania, powinien być MMF/MPS. Natomiast Aza powinno się stosować w przypadku nietolerancji mykofenolanów. Zamiana Aza na mykofenolan połączona ze zmniejszeniem dawki CsA jest zalecana u pacjentów, u których pod jej

wpływem rozwinęły się objawy niewydolności nerek. Prowadzi to do poprawy czynności nerek, przy zapewnieniu tym chorym optymalnej immunosupresji [50].

2.4.3. Inhibitory śródkomórkowego receptora rapamycyny

Do tej grupy leków należą syrolimus (Rapa) i ewerolimus. Są one stosowane jako podstawowe leki immunosupresyjne lub w skojarzeniu z CNI. Pomimo że wydają się być one słabszym zabezpieczeniem dla przeszczepionego narządu w porównaniu z CsA lub Tac, są one pozbawione niekorzystnego działania na nerki. Leki te również wymagają pomiaru stężenia we krwi dla ustalenia właściwego dawkowania [32, 58]. Stężenia docelowe ewerolimusu (C_0) w krwi pełnej to: 3-8 ng/ml z CsA i 8-10 ng/ml bez CsA, syrolimusu (C_0) we krwi pełnej to: 8-12 ng/ml z CsA i 12-20 ng/ml bez CsA [103, 104].

Syrolimus in. rapamycyna (Rapa) jest antybiotykiem z rodziny makrolidów o silniejszym działaniu immunosupresyjnym od Tac oraz pozbawionym jego nefro- i neurotoksyczności. Preparat uzyskano z hodowli promieniwca *Streptomyces hydroscopicus* znalezionej w próbkach gleby pobranych z Wysp Wielkanocnych. Swoistym receptorem dla Rapa jest immunofilina FKBP12, jednak w przeciwieństwie do Tac, Rapa nie blokuje szlaku aktywacji kalcyneuryny i wytwarzania IL-2. W obecności Rapa, cykl komórkowy pobudzanego limfocyta zostaje zatrzymany w fazie G1. Hamuje on proliferację limfocytów T, nie wpływając jednak na wydzielanie IL-2 i innych limfokin. Rapa zapobiega natomiast aktywacji i proliferacji limfocytów T w obecności egzogennej IL-2. Znacznie silniej niż poprzednie preparaty powstrzymuje proliferację limfocytów B. Do upośledzenia cytotoksyczności komórkowej czy zahamowania czynności makrofagów konieczne jest osiągnięcie dużych stężeń Rapa [105, 106, 107].

W badaniach doświadczalnych, nad zapobieganiem odrzucaniu przeszczepu, Rapa przewyższa skutecznością CsA i Tac. Rapa wykazuje synergistycznie działanie immunosupresyjne w połączeniu z CsA, co nieznacznie jednak pogarsza czynność nerek. Na podstawie dotychczasowych obserwacji uważa się, że Rapa wywiera hamujący wpływ na włóknienie oraz wzrost komórek nowotworowych. Rapa hamuje proliferację mięśni gładkich wywołaną różnymi bodźcami, stąd może okazać się przydatna w zapobieganiu przewlekłemu odrzucaniu przeszczepu. Zalecana dawka to 2-6 mg/dobę. Niepożądane działania związane są z zaburzeniami gospodarki lipidowej (hyperlipidemia), leukopenią, trombocytopenią oraz zwiększeniem aktywności transaminaz [28, 108].

2.4.4. Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy (GKS) należą do najdłużej stosowanych leków immunosupresyjnych. Zastosowanie znalazły: prednizon (Pred), prednizolon i metyloprednizolon. Wiążą się one ze swoistym receptorem cytoplazmatycznym, który ulega aktywacji i łączy się z sekwencjami GRE (ang. *Glucocorticoid Response Element*), obecnymi w obrębie regionów promotorowych wielu genów. Droga ta prowadzi do zahamowania produkcji mediatorów odczynu zapalnego.

GKS są wykorzystywane w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych oraz w zapobieganiu odrzucaniu przeszczepów narządowych (Pred 0,1 mg/kg mc./dobę, codziennie lub co 2 dni). Podawane drogą dożylną w dużych dawkach (metyloprednizolon 10 mg/kg mc./dobę) są lekami I wyboru w leczeniu objawów ostrego odrzucenia przeszczepów. GKS stosowane są w okresie okołoperacyjnym, zwykle 1 g bursztynianu metyloprednizolonu w czasie zabiegu i 3×125 mg w ciągu pierwszych 24 godz. po zabiegu transplantacji, a następnie jako element schematu podtrzymującego leczenie immunosupresyjne. Dawki GKS, w przeliczeniu na Pred, wahają się od 1 mg/kg mc./dobę do mniej niż 2,5 mg/kg mc./dobę. Korzyści wynikające z wczesnego zmniejszenia dawki, a następnie zaprzestania podawania GKS, w postaci: normalizacji ciśnienia tętniczego krwi gospodarki lipidowej; utrzymania masy kostnej, redukcji masy ciała, zmniejszenia odsetka powikłań infekcyjnych; muszą równoważyć ewentualne zwiększone ryzyko odrzucania przeszczepu. U chorych, u których ryzyko wystąpienia reakcji ostrego odrzucania przeszczepu jest niewielkie, można bezpiecznie zmniejszać dawkę GKS. W większości przypadków można odstawić te leki po ok. 12 miesiącach od transplantacji. W przypadku wystąpienia ostrego odrzucania komórkowego przeszczepionego narządu, postępowaniem z wyboru jest terapia dużymi dawkami GKS. Na ogół stosowany jest dożylnie bursztynian metyloprednizolonu w dawce 1 g/dobę przez 3 dni. Możliwe jest również zwiększenie dawki doustnego GKS, np. Pred do 1 mg/kg mc. W przypadku braku reakcji na zastosowane leczenie, należy podać globulinę antylimfocytarną (ATG) w dawce 2,5 mg/kg mc. [90].

Niezwykle liczne niepożądane działania GKS wiążą się z ich oddziaływaniem na metabolizm białek, węglowodanów i tłuszczów. Należą do nich: cukrzyca, osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, choroba wrzodowa żołądka. Dlatego istnieje tendencja do ograniczania podawania tych leków. Stosuje się szereg schematów, z których GKS są eliminowane, ogranicza się ich dawkę, lub odstawia te leki we wczesnym okresie po przeszczepieniu. Obecnie, ze względu na możliwość występowania zaburzeń wzrostu u dzieci po stosowaniu GKS, coraz częściej czynione są próby podawania ich co 2. dzień lub całkowitego odstawienia [50, 109].

2.4.5. Biologiczne metody immunosupresyjne

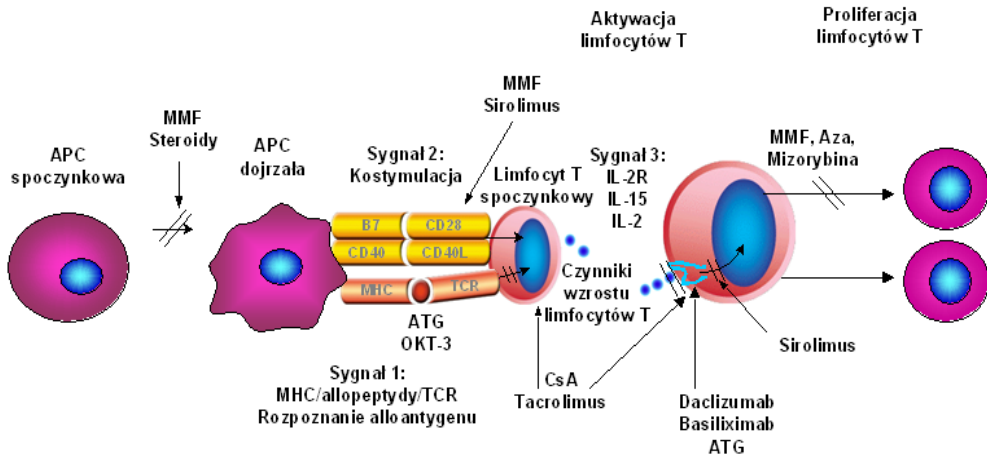
Do preparatów biologicznych należą: przeciwciała poliklonalne (w tym anty-CD3), monoklonalne przeciwciała skierowane wobec receptorów IL-2 (anty-CD25) oraz przeciwciała skierowane przeciw limfocytom CD52 i CD20. W Polsce stosowane są przede wszystkim poliklonalne królicze surowice antylimfocytarne (tymoglobulina i ATG) oraz monoklonalne przeciwciała wobec receptora IL-2 (bazyliksymab i daklizumab). Coraz częściej wykorzystywane w terapii są: monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw limfocytom CD52 (alemtuzumab) oraz przeciwciało skierowane wobec limfocytom CD20 (rituksymab).

Biologiczne metody immunosupresyjne wskazane są u chorych większego ryzyka immunologicznego (kolejne przeszczepienie, wysokie miano PRA, brak zgodnych antygenów HLA); u chorych, u których przeszczepia się trzustkę z nerką, w przypadku długiego czasu niedokrwienia narządu (aby opóźnić moment zastosowania CNI) oraz u części chorych po przeszczepieniu wątroby. Do leczenia indukcyjnego stosuje się przeciwciała poliklonalne lub jedno z przeciwciał monoklonalnych przeciw receptorowi IL-2. Kliniczne zastosowanie preparatów immunoglobulin w transplancjologii to zmniejszenie miana preformowanych przeciwciał anty-HLA u uczulonych chorych oczekujących na zabieg przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego, przygotowanie do zabiegu przeszczepienia nerki od dawcy żywego w przypadku dodatniego wyniku testu cytotoksycznego bądź w przypadku niezgodności w układzie grup głównych krwi, leczenie ostrego odrzucania humoralnego oraz leczenie niektórych infekcji wirusowych po transplancji [7, 110, 111, 112].

Immunoglobuliny modyfikują komórkowe i humoralne mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. Ich preparaty powinny być podawane powoli przez kilka godzin. Standardowo stosowana dawka wynosi 2 g/kg mc. do maksymalnej, jednorazowej 140 g. Stosowanie dużych dawek immunoglobuliny ludzkiej do odczulania pacjentów wysoko immunizowanych jest bezpieczną i skuteczną metodą zwiększającą szansę uczulonego pacjenta na przeszczepienie nerki. Leczenie to nie chroni jednak przed wystąpieniem reakcji ostrego odrzucania przeszczepionego narządu. Niestety duże koszty immunoglobuliny ludzkiej oraz badań immunologicznych ograniczają możliwości ich stosowania. Dlatego do leczenia kwalifikuje się tylko pacjentów wysoko immunizowanych (PRA > 80%), ze schyłkową niewydolnością nerek znajdujących się na Krajowej Liście Biorców. Terapia odczulająca polega na podaniu wlewów immunoglobuliny ludzkiej w dawce 1g/kg mc. po zabiegu dializy, raz w miesiącu przez 4 kolejne miesiące [11, 113, 114, 115].

2.5. Podsumowanie informacji o lekach i schematach immunosupresyjnych

Na rysunku 1 przedstawiono miejsca uchwytu i mechanizmy działania, opisanych w niniejszym rozdziale leków immunosupresyjnych.



Rysunek 1. Punkty uchwytu leków immunosupresyjnych [29]

Tabela 3 przedstawia mechanizmy działania oraz zastosowanie leków immunosupresyjnych.

Tabela 3. Mechanizm działania leków immunosupresyjnych [96]

Lek	Mechanizm działania	Zastosowanie
inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus)	zahamowanie ekspresji genów promujących produkcję IL-2, podstawowej interleukiny przenoszącej sygnały pobudzające proliferację limfocytów T	profilaktyka odrzucania przeszczepu
antagonista receptora IL-2: daklizumab bazyliksymab	blokowanie łańcucha αreceptora dla IL-2 na powierzchni limfocytów (CD25) i w efekcie zaburzenie odbioru sygnału pobudzającego proliferację limfocytów T	profilaktyka odrzucania przeszczepu
inhibitor transdukcji sygnału (syrolimus)	zahamowanie transdukcji sygnału z łańcucha β receptora IL-2 i w efekcie zaburzenie dalszego etapu przekazywania pobudzenia sąsiednim limfocytom T	profilaktyka odrzucania przeszczepu

Lek	Mechanizm działania	Zastosowanie
inhibitor produkcji cytokin przez pobudzone limfocyty, inhibitor czynności komórek dendrytycznych, inhibitor migracji monocytów, inhibitor postępu ostrego stanu zapalnego (glikokortykosteroidy)	hamowanie ekspresji licznych cytokin (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , IFN- γ), hamowanie czynności komórek dendrytycznych (komórek prezentujących obcy antygen innym komórkom), redystrybucja limfocytów z krążenia do tkanki limfatycznej, hamowanie migracji monocytów do miejsc powstawania stanu zapalnego, hamowanie syntezy i uwalniania chemokin oraz czynników zwiększających przepuszczalność naczyń	profilaktyka oraz leczenie odrzucania przeszczepu
inhibitor syntezy puryn (azatiopryna)	hamowanie syntezy nukleotydów, hamowanie proliferacji limfocytów T	profilaktyka odrzucania przeszczepu
inhibitor syntezy nukleotydów (mykofenolan mofetylu)	zahamowanie aktywności dehydrogenazy monofosforanu inozyny i w efekcie zaburzenie namnażania aktywnych limfocytów	profilaktyka oraz leczenie odrzucania przeszczepu
poli-, monoklonalne przeciwciała anti-T	niszczenie limfocytów T o odpowiednich receptorach powierzchniowych (np. CD ₃), przeciwko którym skierowane jest przeciwciało	profilaktyka oraz leczenie odrzucania przeszczepu

Tabela 4 przedstawia niepożądane działania leków immunosupresyjnych.

Tabela 4. Niepożądane działania leków immunosupresyjnych [28, 96]

Lek	Działania niepożądane
inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna A, takrolimus)	ostra/przewlekła nefrotoksyczność (w tym tubulopatie), nadciśnienie tętnicze, neurotoksyczność (bezpośrednia lub wtórna od utraty magnezu), hepatotoksyczność, przerost dziąseł, nadmierne owłosienie (CsA), łysienie (Tac), cukrzyca (Tac > CsA), biegunka, bóle głowy, nudności, wymioty, drżenie, hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
syrolimus	nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, zakażenia dróg moczowych i oddechowych, zaburzenia snu, zaburzenia widzenia, niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, upośledzenie czynności nerek, hirsutyzm, grzybica skóry, hipertrójglicerydemia, biegunka, bóle głowy, nudności, wymioty
azatiopryna	hepatotoksyczność, supresja szpiku (małopłytkowość, leukopenia, do pancytopenii), łysienie, zawroty głowy, wymioty, gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, żółtaczką zastoinowa, zapalenie trzustki, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zwiększona podatność na zakażenia
mykofenolan mofetylu	przemijająca biegunka, niewielka supresja szpiku (leukopenia), zwiększona podatność na zakażenia, wymioty
glikokortykosteroidy	retencja sodu i wody – nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, osteoporoza, owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, zapalenie trzustki, jaskra, zaćma, zahamowanie wzrostu, otyłośćushingoidalna, hypokaliemia, zaburzenia psychiczne, zahamowanie laktacji

Lek	Działania niepożądane
surowice antylimfocytarne pochodzenia zwierzęcego (ATG/OKT3)	reakcje uczuleniowe do wstrząsu anafilaktycznego włącznie, odczyny pirogenne i zespół uwalniania cytokin (gorączka), dreszcze, duszności, nudności, obrzęk płuc, leukopenia, limfocytopenia, małopłytkowość

Tabela 5 przedstawia najczęściej stosowane dawki oraz sposoby monitorowania terapii lekami immunosupresyjnymi.

Tabela 5. Stosowane standardowe schematy dawkowania leków immunosupresyjnych oraz ustalanie dawkowania na podstawie pomiaru stężeń leków we krwi, parametrów biochemicznych i klinicznych u chorego [28, 96]

Lek/preparat	Dawka	Monitorowanie
Cyklosporyna (Sandimmun, Neoral)	Dawka początkowa: 10-15 mg/kg mc./dobę, następnie: 2-6 mg/kg mc./dobę. Zmiana dawki w zależności od stężenia leku we krwi. Przy podawaniu CsA <i>i.v.</i> - 1/3 dawki doustnej w 2 godz. wlewie w 2 dawkach	Stężenie CsA w pełnej krwi, morfologia krwi, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie glukozy, elektrolitów (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺) i kwasu moczowego
Azatiopryna (Imuran)	Dawka 1-3 mg/kg mc./dobę, dożylnie 1/2 dawki doustnej. Zmniejszyć dawkę o 50%, gdy WBC obniży się o 50%. Nie podawać, gdy WBC < 3,0 G/l	Morfologia krwi, stężenie elektrolitów; zredukować dawkę do 1/3 dawki, gdy jednocześnie stosowany jest allopuryinol
OKT-3 (Muromonab)	Dawka: 5 mg/dobę. Nie podawać, gdy w ostatnich 24 godz. wzrost masy ciała o 3%, lub temp. > 39°C. Dalsze dawkowanie w zależności od liczby CD3+. Przerwać leczenie, gdy miano anty-CD3 > 1:1000	RTG kl. piersiowej, morfologia krwi, stężenie elektrolitów, miano anty-CD3, liczba komórek CD3
Surowica antylimfocytowa (ATG)	Dawka: 2,5-5 mg/kg mc./dobę (należy zmniejszyć dawkę, gdy WBC < 3,0 G/l lub PLT < 100 G/l)	Morfologia krwi
Bazyliksymab (Simulect)	Dawka: 2 x 20 mg <i>i.v.</i> w dniu 0 i 4 lub 1 x 40 mg w dniu 0	Brak
Daklizumab (Zenapax)	Dawka: 1 mg/kg m.c./ <i>i.v.</i> w dniu 0, a następnie co 2 tyg., łącznie 3-5 dawek	Brak
Prednizon (Encorton)	Początkowo 0,5 mg/kg mc./dobę, stopniowe zmniejszanie dawki leku o 5 mg co tydzień do dawki docelowej 5-10 mg/dobę	Morfologia krwi, stężenie elektrolitów

Lek/preparat	Dawka	Monitorowanie
Metylprednizolon (Medrol)	Początkowo 0,5 mg/kg mc./dobę, stopniowe zmniejszanie dawki leku o 5 mg co tydzień do dawki docelowej 5-10 mg/dobę	Morfologia krwi, stężenie elektrolitów
Mykofenolan mofetylu (CellCept)	Dawka początkowa: 2-3 g/dobę p.o w 2 dawkach, 50% dawki, gdy podawany z takrolimusem	Morfologia krwi, stężenie elektrolitów
Takrolimus (Prograf, Advagraf)	Dawka początkowa: 0,15-0,3 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach doustnie lub 0,05-0,1 mg/kg mc./dobę i.v.	Stężenie Tac w krwi pełnej, WBC, stężenie kreatyniny, glukozy, elektrolitów
Syrolimus (Rapamune)	Dawka początkowa 6 mg co 12 godz., a następnie 2 mg na dobę	Morfologia krwi, lipidogram, stężenie syrolimusu we krwi pełnej

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu może polegać na monoterapii lub terapii skojarzonej. Dąży się do stosowania 1 leku immunosupresyjnego, jednak w praktyce częściej stosowane są schematy immunosupresyjne, polegające na łączeniu 2, 3 lub więcej leków. Podanie jednego schematu immunosupresji, który powinien być stosowany u każdego chorego, nie jest możliwe. Dostosowując schemat do pacjenta, należy wziąć pod uwagę stopień zgodności tkankowej, ryzyko immunologiczne, zaburzenia metaboliczne u biorcy, czynniki ryzyka dawcy, czas niedokrwienia narządu i ryzyko występowania swoistych powikłań. Od rodzaju zastosowanego leku i schematu immunosupresyjnego zależy prawdopodobieństwo odrzucenia przeszczepu oraz prognozowane przeżycie narządu przeszczepionego. Zależności te zostały przedstawione w tabeli 6 [99].

Tabela 6. Odsetek przypadków ostrego odrzucania narządu w zależności od zastosowanego schematu immunosupresyjnego [99]

Schemat immunosupresji (kojarzenie leków)	Odsetek (%) przypadków ostrego odrzucenia przeszczepu
CsA + Aza + Pred	40-50
CsA + MMF + Pred	15-20
Tac + MMF + Pred	10-15
CsA + Rapa + Pred	10-15

W przypadku przeszczepiania nerki najczęściej stosowane schematy leczenia to połączenie CsA z MMF lub Tac z MMF z dodatkiem, lub bez GKS. Stosowanie takich schematów nie tylko opóźnia czas wystąpienia ostrego odrzucania, ale również zmniejsza jego częstość, powodując znacznie lepsze przeżycie przeszczepu. U chorych większego ryzyka immunologicznego konieczne jest stosowanie schematu Tac + MMF lub Tac + Rapa. Zmniejsza to częstość ostrego procesu odrzucania narządu i wyraźnie poprawia wy-

niki przeżycia chorych. Badania farmakoekonomiczne wskazują na celowość stosowania nowych leków, mimo że są one niejednokrotnie droższe od dotychczasowych. Najczęściej stosowany schemat leczenia immunosupresyjnego w Polsce to: CsA (lub Tac) + Aza (lub MMF lub MPS) +/- GKS. Dobór immunosupresji po transplantacji nerki w zależności od wielkości ryzyka odrzucenia przeszczepu:

1. małe: CsA + Aza + Pred;
2. podwyższone: CsA + MMF + Pred; Tac + Aza + Pred; Tac + MMF + Pred;
3. znacznie podwyższone: Anty-IL2R + CsA + MMF + Pred; Anty-IL2R + Tac + Aza + Pred; Anty-IL2R + Tac + MMF + Pred [96, 116, 117, 118].

W leczeniu objawów ostrego odrzucania, podstawowym sposobem postępowania jest stosowanie dużych dawek metyloprednizolonu dożylnie. W przypadku odrzucania steroidoodpornego stosuje się przeciwciała poliklonalne. Sposób leczenia ostrego odrzucania przeszczepu nerki: metyloprednizolon 10 mg/kg mc. *i.v.* 3-6 razy/dobę. Jeśli skuteczne: Prednizon codziennie 0,5 mg/kg m.c. *p.o.* (zmniejszać o 5 mg co 7 dni). Jeśli odporne (w biopsji odrzucanie naczyńniowe): MMF 3 g (dorośli) lub 1,6 g/m² (dzieci) przez 3-4 tygodnie, ATG 1,5-2,5 mg/kg mc. przez 7-10 dni, kontrolując stężenie CD3 we krwi [96]. Tabela 7 przedstawia najczęściej stosowane schematy immunosupresyjne.

Tabela 7. Najczęściej stosowane schematy leczenia immunosupresyjnego [50]

Czynniki kliniczne wpływające na dobór leczenia	Schemat leczenia	Dodatkowe czynniki
<ul style="list-style-type: none"> • pierwszy przeszczep • pacjent nie uczulony 	CsA + Aza + Pred	-
jak wyżej, ale powtarzają się epizody ostrego odrzucania	konwersja: CsA + Aza + Pred → CsA + MMF + Pred lub Tac + MMF + Pred	większe ryzyko powikłań infekcyjnych i limfoproliferacji
<ul style="list-style-type: none"> • pierwszy przeszczep • pacjent nie jest uczulony, ale występują nasilone niepożądane działania glikokortykosteroidoterapii (następstwo leczenia w przeszłości, np. z powodu glomerulopatii) 	konwersja: CsA + Aza + Pred → CsA + MMF + Pred (co drugi dzień) lub Tac + MMF + Pred (co drugi dzień) <ul style="list-style-type: none"> • próba Tac + MMF 	o ile wystąpi odrzucanie, redukcja dawki GKS jest niewskazana, pomimo działań niepożądanych
<ul style="list-style-type: none"> • kolejny przeszczep • pacjent uczulony 	anty-IL2Rα + Tac + MMF + Pred	większe ryzyko powikłań infekcyjnych i limfoproliferacji

Czynniki kliniczne wpływające na dobór leczenia	Schemat leczenia	Dodatkowe czynniki
w wywiadzie – zespół hemolityczno-mocznicowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rapa (?) + MMF + Pred • anty-IL2Rα + MMF + Pred (?) 	przy Rapa – trudność różnicowania ewentualnej małopłytkowości
pacjent z tzw. „pilnej listy”, pierwszy przeszczep, ale bez zgodności w HLA	anty-IL2R α + CsA + MMF + Pred lub Tac + MMF + Pred	-
<ul style="list-style-type: none"> • padaczka w wywiadzie • nietolerancja glukozy 	CsA + MMF + Pred (nie podawać Tac)	-
uszkodzenie czynności wątroby	CsA/Tac + MMF + Pred (nie podawać Aza)	-

3. Część praktyczna

3.1. Materiał i metody

3.1.1. Pacjenci

Badaniem objęto chorych po przeszczepie nerki, będących pacjentami Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Byli oni dobierani w sposób losowy, w dniu zgłoszenia się na kontrolę do przyklinicznej Poradni Transplantologicznej. Udział pacjentów w badaniu był dobrowolny. Każdy z pacjentów, po wyrażeniu zgody na udział w badaniu, otrzymywał do wypełnienia anonimową ankietę, dotyczącą leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie nerki (patrz: *załącznik 1*). Treść tej ankiety zaakceptował kierownik Kliniki.

Równolegle, od pacjentów biorących udział w badaniu, pozyskiwano krew oraz mocz. Potrzebną do badań krew pobierano z żyły łokciowej do plastikowych probówek typu Sarsted Monovette®, na EDTA (do oznaczania stężenia leków immunosupresyjnych w pełnej krwi) oraz na skrzep (do izolacji surowicy, w której oznaczano stężenie kreatyniny). Były to rutynowe badania kontrolne, związane z wizytą pacjentów w Poradni Transplantologicznej.

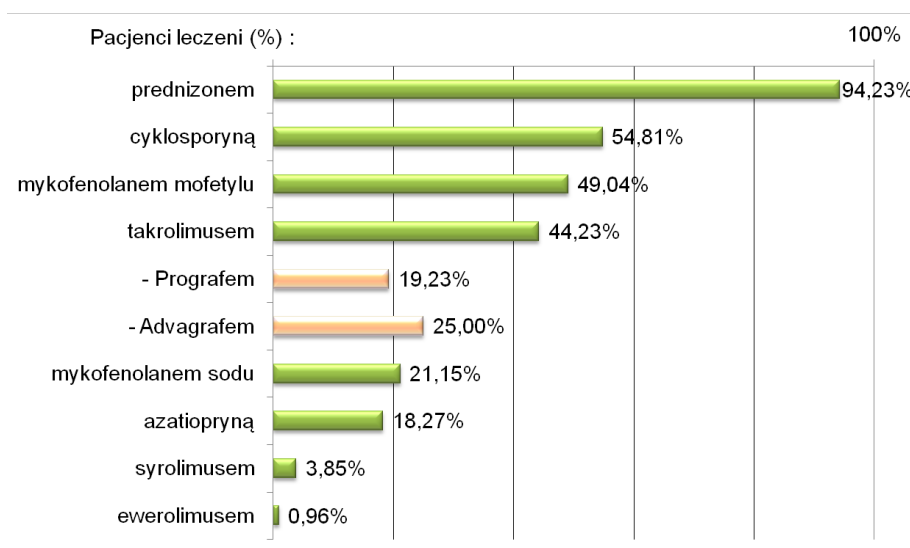
Poniżej przedstawiono charakterystykę badanej grupy pacjentów, opracowaną na podstawie danych uzyskanych w części I i II ankiety.

Badaniem objęto 104 biorców przeszczepu nerki: 57 kobiet oraz 47 mężczyzn. Kobiety stanowiły prawie 55% badanej grupy chorych, mężczyźni pozostałe 45%. Analizowano następujące dane biometryczne pacjentów: wiek, masę ciała i wzrost. Średnia wieku badanych osób wynosiła $49,31 \pm 12,40$ lat. W grupie kobiet średnia wieku wynosiła $47,05 \pm 12,40$ lat, natomiast w grupie mężczyzn $52,04 \pm 12,49$ lata. Średnia masa ciała badanych osób miała wartość $71,60 \pm 12,72$ kg. W grupie kobiet wartość tego parametru wynosiła $68,68 \pm 12,95$ kg, natomiast w grupie mężczyzn $75,13 \pm 12,77$ kg. Średni wzrost badanych osób wynosił $166,63 \pm 8,25$ cm. W grupie kobiet średni wzrost wynosił $161,82 \pm 8,14$ cm, natomiast w grupie mężczyzn $172,47 \pm 8,30$ cm. Nie stwierdzono istotnych różnic w śred-

Na podstawie uzyskanych od pacjentów informacji obliczono średni czas od momentu wykrycia choroby podstawowej do dnia przeszczepu, wynosił on 14 lat i 10 miesięcy. Z kolei średni czas oczekiwania na przeszczep wynosił 2 lata i 2 miesiące. Natomiast średni czas, jaki upłynął od dnia przeszczepu do dnia przeprowadzenia ankiety, czyli czas przeżycia przeszczepu, wynosił 5,5 roku.

W oczekiwaniu na przeszczep dializowanych było 102 pacjentów, (98,08% badanej grupy). U nielicznych z nich była to dializa otrzewnowa. Przed przeszczepem immunizowanych było 6 pacjentów, co stanowiło 5,77% badanej grupy. Były to osoby przygotowywane do przeszczepu rodzinnego, a posiadające zbyt duży poziom PRA. Przed przeszczepem 66 pacjentów (63,46% badanej grupy), było leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Terapii przeciwcukrzycowej poddano 9 pacjentów (8,65% badanej grupy). Zaledwie u 2 pacjentów wykonano przeszczep rodzinny. Trzech pacjentów miało powtórny transplantację, spowodowaną odrzuceniem pierwszego przeszczepu, a u jednego z nich nastąpiło odrzucenie przeszczepu rodzinnego.

Przeprowadzono analizę leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie nerki u pacjentów biorących udział w badaniu. Tac leczonych było 46 pacjentów, co stanowiło 44,23% badanej grupy. Wśród nich 43,48% (20 pacjentów) stosowało preparat Prograf, natomiast 56,52% (26 pacjentów) – preparat Advagraf. CsA leczonych było 57 pacjentów (54,81% badanej grupy). Średnia wieku pacjentów otrzymujących Tac wynosiła 43,83 lata, natomiast CsA – 53,72 lata. Pomędzy chorymi leczonymi Tac i CsA zaobserwowano istotną statystycznie różnicę. Aza leczonych było 19 pacjentów, czyli 18,27% badanej grupy. Rapa stosowano u 4 pacjentów, a ewerolimus u 1 pacjenta. Jako lek dodatkowy u zdecydowanej większości pacjentów (98 osób, 94,23% badanej grupy) stosowano Pred. U 51 pacjentów (49,04% badanej grupy) stosowano jako lek dodatkowy MMF, oprócz tego jednemu podawano ten lek jako podstawowy. MPS był lekiem dodatkowym u 22 pacjentów (21,15% badanej grupy). Dane dotyczące leczenia immunosupresyjnego przedstawia rysunek 3.



Rysunek 3. Leaki immunosupresyjne stosowane u pacjentów biorących udział w badaniu

3.1.2. Metody

3.1.2.1. Metody analityczne

W podrozdziale przedstawiono metody analityczne, służące do oznaczania stężenia Tac w krwi pełnej i stężenia kreatyniny w surowicy. Wartości wymienionych parametrów, dzięki uprzejmości personelu Laboratorium Akademickiego Szpitala Klinicznego Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz za zgodą Kierownika Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu, wykorzystano w niniejszej pracy.

3.1.2.1.1. Oznaczanie stężeń takrolimusa w pełnej krwi

Stężenie Tac oznaczano w pełnej krwi pacjentów metodą EMIT (ang. *Enzyme Multiplied Immunoassay Technique*), za pomocą systemu biochemicznego *Dimension® clinical chemistry system Flex® reagent cartridge TACR* firmy Siemens. Jest to w pełni zautomatyzowana metoda testu diagnostycznego *in vitro*, przeznaczonego do ilościowego pomiaru Tac w pełnej krwi ludzkiej [119].

Reakcja immunologiczna, na której oparty jest test TACR polega na rozdziale wolnych i związanych koniugatów przeciwciało-enzym przy pomocy cząsteczek magnetycznych. Test jest wykonywany w specjalnych kasetach z odczynnikami Flex® swoistych dla metody. Kasetka Flex® zawiera odczyn-

nik przygotowujący wstępnie, koniugat przeciwciało-β-galaktozydaza, Tac unieruchomiony na cząsteczkach dwutlenku chromu, substrat czerwieni chlorofenolowej β-D-galaktopiranozydu (CPRG) i płyn do uwodnienia tabletek [120].

Naczynko na próbkę, zawierające pełną krew do analizy i kasetę z odczynnikami TACR Flex® są umieszczane odpowiednio w analizatorze Dimension®. Próbkę poddana lizie jest następnie mieszana z koniugatem enzymu i przeciwciała. Tac obecny w próbce jest wiązany przez odczynnik koniugatu Tac-przeciwciało. Dodawane są cząsteczki magnetyczne pokryte Tac dla związania wolnego koniugatu enzym-przeciwciało. Następnie mieszanina reakcyjna jest rozdzielana magnetycznie. Supernatant zawierający kompleks Tac-przeciwciało-enzym jest przenoszony do następnej kuwety i mieszany z substratem. β-galaktozydaza katalizuje hydrolizę CPRG (czerwień chlorofenolowa β-d-galaktopiranozydu), dając CPR (czerwień chlorofenolowa), która absorbuje światło przy długości fali 577 nm. Zmiana absorbancji przy długości fali 577 nm spowodowana uwolnieniem Tac jest wprost proporcjonalna do ilości Tac w próbce od pacjenta oraz jest mierzona za pomocą metody dichromatycznej techniki pomiaru szybkości (577, 700 nm).



Magnetyczne
rozdzielenie



(przeniesiony do kuwety)

TACR-Ab-β-gal



Zakres pomiaru analitycznego (AMR): 1,2-30,0 ng/ml [1,6-39,0 nmol/l], obejmuje analizowane wartości, które mogą być mierzone bezpośrednio z próbki bez jakiegokolwiek rozcieńczenia. Zakres ten odpowiada zakresowi testu. Zakres stężeń terapeutycznych dla Tac wynosi 5-20 ng/ml dla próbek pełnej krwi z wlewu [26].

3.1.2.1.2. Oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy

Stężenie kreatyniny w surowicy oznaczano za pomocą metody Jaffe'go. Prawidłowy zakres wartości tego parametru waha się w granicy od 0,7 do 1,3 mg/100 ml [121, 122].

3.1.2.1.3. Obliczanie przesączania kłębuszkowego

Spośród różnych metod obliczania szacunkowej szybkości przesączania kłębuszkowego (ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate*, EGFR) na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, największą przydatność w warunkach praktycznych wykazuje tzw. uproszczony wzór MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*). Wzór ten w poniższej postaci zastosowano do obliczenia przesączania kłębuszkowego u pacjentów po przeszczepie nerki [123].

$$EGRF = 186 \cdot [\text{stężenie kreatyniny w surowicy}]^{-1,154} \cdot [\text{wiek}]^{-0,203} \\ \cdot [0,742 \text{ dla kobiet}] \cdot [1,212 \text{ dla rasy czarnej}]$$

Normatywne wartości przesączania kłębuszkowego EGFR [ml/min/1,73 m²] dla pacjentów po przeszczepie nerki wynoszą:

- > 60 *prawidłowe,*
- 30-59 *umiarkowanie obniżone,*
- 15-29 *poważnie obniżone,*
- < 15 *niewydolność nerek.*

3.1.2.1.4. Obliczanie klirensu kreatyniny

Klirens kreatyniny obliczono, stosując wzór Jelliffe'a [42]:

$$Cl_{kr} = 98 - \{16 \cdot [(\text{wiek} - 20) : 20]\} : S_{kr}$$

gdzie: Cl_{kr} – klirens kreatyniny, S_{kr} – stężenie kreatyniny

Wartość prawidłowa klirensu kreatyniny wynosi 80-120 ml/min. Obniżenie klirensu kreatyniny poniżej 15ml/min jest wskazaniem do przygotowania pacjenta do leczenia nerkozastępczego.

3.1.2.2. Metody wykorzystane w konstrukcji ankiety

Ankiety (*załącznik nr 1*) zaprojektowano samodzielnie, według własnego pomysłu i w oparciu o cel pracy. Składa się ona z 22 pytań podzielonych na 5 części: I) dane osobowe; II) dane dotyczące choroby i stosowanego leczenia, III) działania niepożądane; IV) interakcje; V) ocena zadowolenia z terapii.

W części dotyczącej działań niepożądanych, w celu sprecyzowania oraz uwzględnienia w ankiecie najczęściej występujących działań niepożądanych Tac, posłużono się charakterystyką produktu leczniczego i dołączoną

do niej ulotką dla pacjenta [64]. Ocena zadowolenia z terapii obejmowała ocenę samopoczucia oraz ocenę skuteczności stosowanych leków immunosupresyjnych. W celu ujednoczenia sposobu oceniania, dla pacjentów ułożono następującą skalę: 1- bardzo źle; 2 - źle; 3 - umiarkowanie; 4 - dobrze; 5 - bardzo dobrze. Ankiety skonstruowano w sposób „przyjazny” dla pacjentów, tzn. w większości pytań należało jedynie zaznaczyć odpowiedź lub wpisać cyfrę, a tylko niektóre pytania wymagały wpisania kilku wyrazów (np. wymienienia stosowanych leków).

3.1.2.3. Metody statystyczne

Obliczeń statystycznych dokonano posługując się programami statystycznymi Excel Analysis ToolPak oraz Statistica. Wszystkie wyniki przedstawiono w postaci liczb rzeczywistych oraz w procentach (odsetek udziału w badanej grupie).

Charakter rozkładu zmiennych ilościowych sprawdzano, porównując rozkład zmiennej z teoretycznym rozkładem normalnym testami Kołmogorowa-Smirnowa i Shapiro-Wilka. Ponieważ okazały się niezgodne z rozkładem normalnym do porównań pomiędzy grupami wykorzystano nieparametryczne testy Kołmogorowa-Smirnowa oraz ANOVA Kruskall’a-Wallis’a.

Analizę statystyczną danych przeprowadzono określając współczynnik korelacji Spearmana (dla zmiennych o rozkładzie wyników odbiegających od normalnego) oraz korzystając z testu mediany U Mann’a-Whitney’a, Kruskall’a-Wallis’a oraz metody opisowej.

Istnienie korelacji między daną parą zmiennych sprawdzano, obliczając współczynnik korelacji (r). Stanowi on informację o współzależności między dwoma zmiennymi i może przyjmować wartości od -1 do +1. Gdy r jest ujemny, jest to korelacja ujemna, wtedy wzrostowi zmiennej x towarzyszy spadek zmiennej y . Wartość dodatnia r świadczy o korelacji dodatniej (wzrostowi zmiennej x towarzyszy wzrost zmiennej y). Ponieważ w zależności od pozycji piśmiennictwa istnieją różne określenia dla stopnia zależności dwóch cech, w niniejszej pracy przyjęto następujące (z programu Statistica):

$r = 0$	<i>zmiennie nie są skorelowane</i>
$0 < r < 0,1$	<i>korelacja nikła</i>
$0,1 \leq r < 0,3$	<i>korelacja słaba</i>
$0,3 \leq r < 0,5$	<i>korelacja przeciętna</i>
$0,5 \leq r < 0,7$	<i>korelacja wysoka</i>
$0,7 \leq r < 0,9$	<i>korelacja bardzo wysoka</i>
$0,9 \leq r < 1$	<i>korelacja prawie pełna</i>

Dla wszystkich testów przyjęto krytyczny poziom istotności $p < 0,05$ [124, 125].

3.2. Przebieg badań

Badania polegały na przeprowadzeniu wśród 104 chorych po przeszczepie nerki, będących pacjentami Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu, anonimowej ankiety dotyczącej leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie nerki. Następnie, na podstawie podanych inicjałów pacjentów, dat wykonanych przeszczepów oraz udostępnionej przez personel Kliniki dokumentacji medycznej, zebrane ankiety zostały rozkodowane. Informacje o poszczególnych pacjentach zostały zweryfikowane w oparciu o udostępnione karty historii choroby pacjentów oraz uzupełnione o stosowane u nich schematy immunosupresji (leki i ich dawki) oraz o wyniki badań laboratoryjnych (stężenie Tac/CsA w krwi pełnej, stężenie kreatyniny w surowicy oraz przesączanie kłębuszkowe EFGR). Korzystając z powyższych danych, dla wszystkich pacjentów obliczono także klirens kreatyniny. Wszystkie informacje uzyskane z ankiet i kart historii choroby pacjentów zostały zebrane w postaci tabel zamieszczonych na końcu niniejszej pracy (*załącznik 2*).

Kolejnym etapem badań było opracowanie statystyczne wszystkich posiadanych danych oraz sprawdzenie istniejących pomiędzy nimi zależności za pomocą statystycznej analizy korelacji. Uzyskane w ten sposób wyniki przedstawiono, w postaci tabel i wykresów w kolejnym podrozdziale.

3.3. Wyniki

Uzyskane wyniki zaprezentowano w kolejności odpowiadającej poszczególnym częściom ankiety. Części I i II ankiety, zawierające dane biometryczne pacjentów oraz informacje dotyczące choroby i stosowanego leczenia, omówiono w podrozdziale 3.1.1. Poniżej uwzględniono wyniki części III, IV i V ankiety, wyniki badań pacjentów oraz wyniki analizy korelacji.

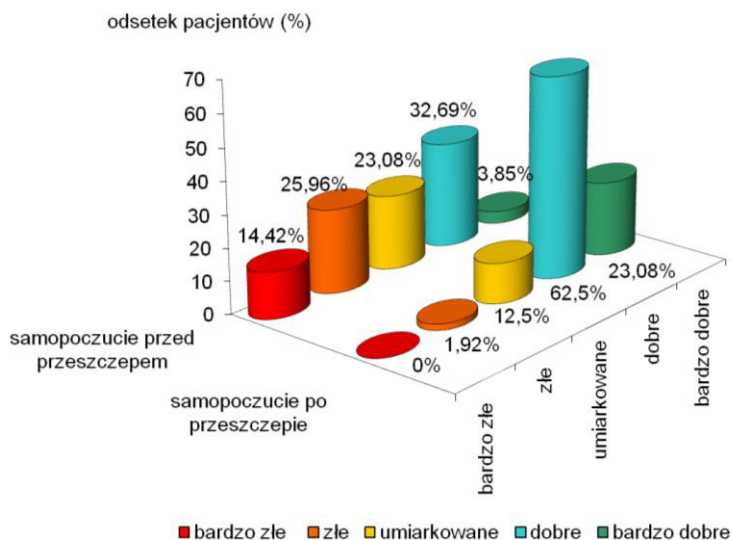
3.3.1. Samopoczucie badanych chorych po przeszczepie nerki i niepożądane działania stosowanych u nich leków immunosupresyjnych

3.3.1.1. Samopoczucie badanych chorych przed i po przeszczepie nerki

Badani pacjenci oceniali samopoczucie przed i po przeszczepie, w skali od 1 do 5, gdzie: 1 – bardzo złe, 2 – złe, 3 – umiarkowane, 4 – dobre i 5 – bardzo dobre.

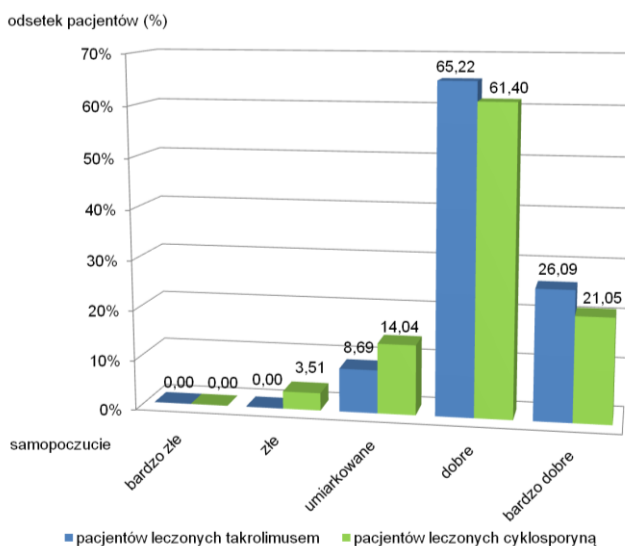
Przed przeszczepem 15 pacjentów (14,42% badanej grupy) oceniło swoje samopoczucie jako bardzo złe, natomiast po przeszczepie żaden pacjent nie udzielił takiej odpowiedzi. Złe samopoczucie występowało przed przeszczepem u 27 pacjentów (25,96% badanej grupy), a po przeszczepie tylko u 2 pacjentów (1,92% badanej grupy). Przed przeszczepem 24 pacjentów (23,08% badanej grupy) oceniało samopoczucie jako umiarkowane, po przeszczepie 13 pacjentów (12,5% badanej grupy). Dobre samopoczucie występowało przed przeszczepem u 34 pacjentów (32,69% badanej grupy), po przeszczepie liczba ta wzrosła do 65 pacjentów (62,5% badanej grupy). Przed przeszczepem tylko 4 pacjentów (3,85% badanej grupy) oceniało samopoczucie jako bardzo dobre, a po przeszczepie bardzo dobre samopoczucie miało już 24 pacjentów (23,08% badanej grupy). Średnia ocen samopoczucia pacjentów przed przeszczepem wyniosła 2,85 (samopoczucie umiarkowane), natomiast po przeszczepie 4,07 (samopoczucie dobre). Powyższe dane dotyczące samopoczucia pacjentów przed i po przeszczepie ilustruje rysunek 4.

Pacjentów oceniających samopoczucie po przeszczepie podzielono na dwie podgrupy, ze względu na stosowany u nich główny lek immunosupresyjny. Podgrupę pierwszą (I) stanowili pacjenci leczeni Tac (46 osób), a podgrupę drugą (II) pacjenci poddani terapii CsA (57 osób). W obu podgrupach żaden z pacjentów nie ocenił samopoczucia po przeszczepie jako bardzo złe. Również żaden pacjent z podgrupy I nie stwierdził u siebie złego samopoczucia, natomiast było ono obserwowane u 2 pacjentów z podgrupy II (3,51% badanej podgrupy). W podgrupie I samopoczucie po przeszczepie oceniło jako umiarkowane 4 pacjentów (8,69% badanej podgrupy), natomiast w podgrupie II – 8 pacjentów (14,04% badanej podgrupy). Dobre samopoczucie występowało po przeszczepie u 30 pacjentów z podgrupy I (65,22% badanej podgrupy) i u 35 pacjentów z podgrupy II (61,40% badanej podgrupy).



Rysunek 4. Porównanie samopoczucia pacjentów przed i po przeszczepie nerki

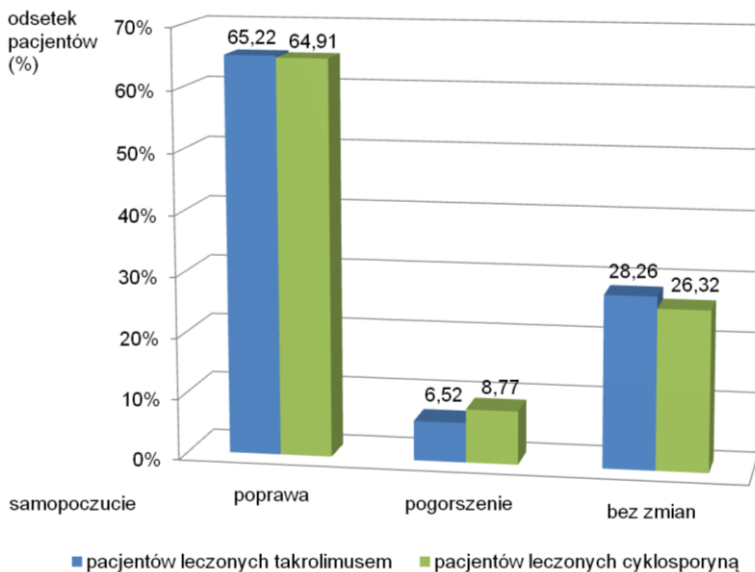
W obu podgrupach po 12 pacjentów oceniło samopoczucie po przeszczepie jako bardzo dobre; z tym, że dla podgrupy I było to 26,09%, a dla II – 21,05% badanej podgrupy. Średnia ocen samopoczucia pacjentów po przeszczepie w podgrupie leczonej Tac wyniosła 4,17 (samopoczucie dobre), podobnie jak w podgrupie leczonej CsA 4,00 (samopoczucie dobre). Dane dotyczące samopoczucia pacjentów po przeszczepie leczonych Tac i CsA przedstawiono na rysunku 5.



Rysunek 5. Porównanie samopoczucia po przeszczepie u pacjentów leczonych takrolimusem z samopoczuciem pacjentów leczonych cyklosporyną

Porównano samopoczucie pacjentów przed i po przeszczepie, uwzględniając podział na podgrupy I i II, jak powyżej. W podgrupie I samopoczucie po przeszczepie uległo poprawie u 30 pacjentów (65,22% badanej podgrupy), a w podgrupie II – u 37 pacjentów (64,91% badanej podgrupy). Pogorszenie samopoczucia po przeszczepie obserwowano u 3 pacjentów z podgrupy I (6,52% badanej podgrupy) i 5 pacjentów z podgrupy II (8,77% badanej podgrupy).

Bez zmian w stosunku do stanu sprzed przeszczepu pozostało samopoczucie po przeszczepie u 13 pacjentów leczonych Tac (28,26% badanej podgrupy) i 15 pacjentów poddanych terapii CsA (26,32% badanej podgrupy). Dane dotyczące zmian samopoczucia prezentuje rysunek 6.



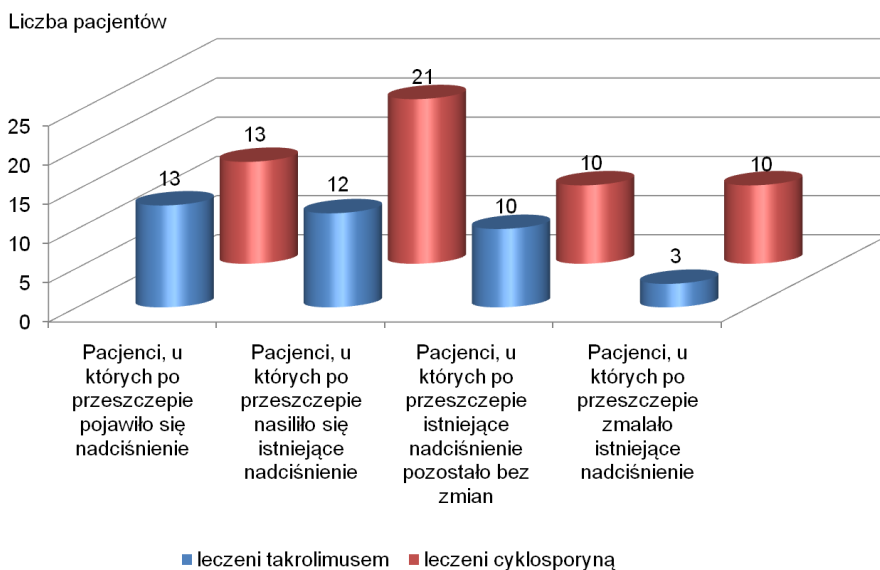
Rysunek 6. Porównanie samopoczucia przed i po przeszczepie u pacjentów leczonych takrolimusem i cyklosporyną

3.3.1.2. Nadciśnienie tętnicze

Przed przeszczepem z powodu nadciśnienia tętniczego było leczonych 66 pacjentów (63,46% badanej grupy). Pacjenci nie podawali w ankiecie wartości swojego ciśnienia tętniczego krwi i dlatego nie zostały one uwzględnione w niniejszej pracy. Po przeszczepie nadciśnienie zmniejszyło się u 13 pacjentów (12,5% badanej grupy), w tym u 3 pacjentów leczonych Tac (23,08% badanej podgrupy) i 10 pacjentów leczonych CsA (76,92% badanej podgrupy). Obserwowane przed przeszczepem nadciśnienie zwiększyło się u 33 pacjentów (31,73% badanej grupy), w tym u 12 pacjentów leczonych Tac (36,36% badanej podgrupy) i 21 pacjentów leczonych CsA (63,64% badanej podgrupy). Natomiast nadciśnienie występujące przed

przeszczepem pozostało bez zmian u 20 pacjentów (19,23% badanej grupy), w tym 10 pacjentów (50% badanej podgrupy) podgrupy I oraz 10 – podgrupy II.

Z kolei u 26 pacjentów (25% badanej grupy), którzy przed przeszczepem nie chorowali na nadciśnienie tętnicze, pojawiło się ono po przeszczepie. Spośród nich 13 pacjentów było leczonych Tac i również 13 CsA. Dane dotyczące nadciśnienia u pacjentów po przeszczepie obrazuje rysunek 7.



Rysunek 7. Nadciśnienie tętnicze u pacjentów po przeszczepie, leczonych takrolimusem i cyklosporyną

3.3.1.3. Cukrzyca

Przed przeszczepem z powodu cukrzycy było leczonych 9 pacjentów (8,65% badanej grupy). Po przeszczepie zachorowało na cukrzycę polekową 11 pacjentów (10,58% badanej grupy), w tym 3 pacjentów leczonych Tac (27,27% badanej podgrupy) i 8 pacjentów otrzymujących CsA (72,73% badanej podgrupy).

3.3.1.4. Inne niepożądane działania leków immunosupresyjnych

Oprócz nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, analizowano również 60 innych niepożądanych działań, występujących u badanej grupy pacjentów po przeszczepie nerki. Niepożądane objawy uszeregowano od największej do najmniejszej częstości ich występowania i podzielono je na 5 grup:

1. występujące u $\geq 50\%$ pacjentów (9 działań);
2. występujące u $\geq 40\%$ pacjentów (8 działań);

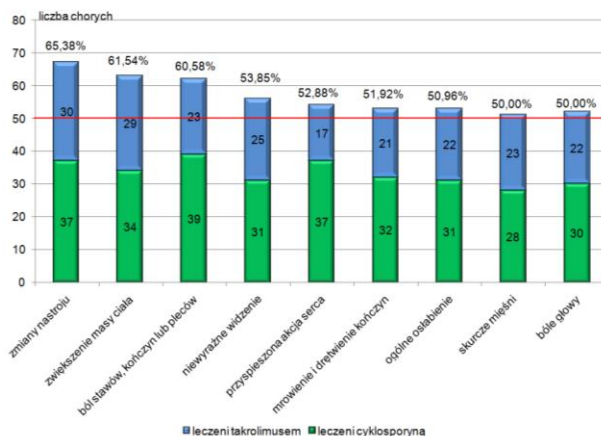
3. występujące u $\geq 30\%$ pacjentów (11 działań);
4. występujące u $\geq 20\%$ pacjentów (19 działań);
5. występujące u $\geq 10\%$ pacjentów (13 działań).

Niepożądane działania obserwowane u $\geq 50\%$ pacjentów obejmowały: zmiany nastroju; zwiększenie masy ciała; ból stawów, kończyn lub pleców; niewyraźne widzenie; przyspieszoną akcję serca; mrowienie i drętwienie kończyn; ogólne osłabienie; skurcze mięśni; bóle głowy. Dane dotyczące częstości występowania niepożądanych działań u tych chorych przedstawia tabela 9.

Tabela 9. Częstość występowania niepożądanych działań leków immunosupresyjnych, zaobserwowanych u $\geq 50\%$ pacjentów po przeszczepie nerki

Niepożądane działania leków immunosupresyjnych	Liczba pacjentów					Średnie częstości występowania objawu	
	Ogółem	Częstość występowania					
		1 - bardzo rzadko	2 - rzadko	3 - niezbyt często	4 - często		5 - bardzo często
zmiany nastroju	67	5	7	28	13	14	3,31
zwiększenie masy ciała	64	3	6	22	7	26	3,73
ból stawów, kończyn lub pleców	63	1	6	14	10	32	4,05
niewyraźne widzenie	56	8	7	18	9	14	3,25
przyspieszona akcja serca	55	1	6	22	10	16	3,62
mrowienie i drętwienie kończyn	54	1	5	25	10	13	3,54
ogólne osłabienie	53	4	3	14	16	16	3,7
skurcze mięśni	52	5	6	20	10	11	3,31
bóle głowy	52	8	5	23	9	7	3,04

Na rysunku 8 przedstawiono częstość występowania niepożądanych działań u $\geq 50\%$ chorych po przeszczepie nerki, z uwzględnieniem stosowanego leku immunosupresyjnego.



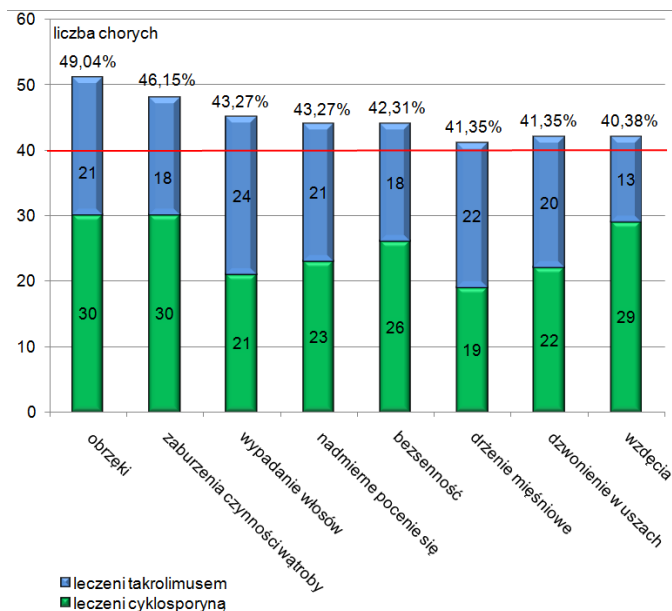
Rysunek 8. Niepożądane działania występujące u $\geq 50\%$ pacjentów po przeszczepie nerki, leczonych takrolimusem lub cyklosporyną

Niepożądane działania występujące u $\geq 40\%$ pacjentów to: zatrzymanie płynów w organizmie (obrzęki); zaburzenia czynności wątroby; wypadanie włosów; nadmierne pocenie się; bezsenność; drżenie mięśniowe; dzwonienie w uszach; wzdęcia. Dane dotyczące częstości występowania niepożądanych działań u tych chorych przedstawia tabela 10.

Tabela 10. Częstość występowania niepożądanych działań leków immunosupresyjnych, zaobserwowanych u $\geq 40\%$ pacjentów po przeszczepie nerki

Niepożądane działania leków immunosupresyjnych	Liczba pacjentów					Średnie częstości występowania objawu	
	Ogółem	Częstość występowania					
		1 – bardzo rzadko	2 – rzadko	3 – niezbyt często	4 – często		5 – bardzo często
zatrzymanie płynów w organizmie (obrzęki)	51	7	7	14	12	11	3,25
zaburzenia czynności wątroby	48	9	1	16	8	14	3,25
wypadanie włosów	45	9	1	16	8	11	3,24
nadmierne pocenie się	45	3	6	15	6	15	3,53
bezsenność	44	3	4	13	10	14	3,64
drżenie mięśniowe	43	2	5	19	10	7	3,35
dzwonienie w uszach	43	5	6	15	5	12	3,3
wzdęcia	42	6	5	12	6	13	3,36

Na rysunku 9 przedstawiono częstość występowania niepożądanych działań u $\geq 40\%$ chorych po przeszczepie nerki, z uwzględnieniem stosowanego leku immunosupresyjnego.



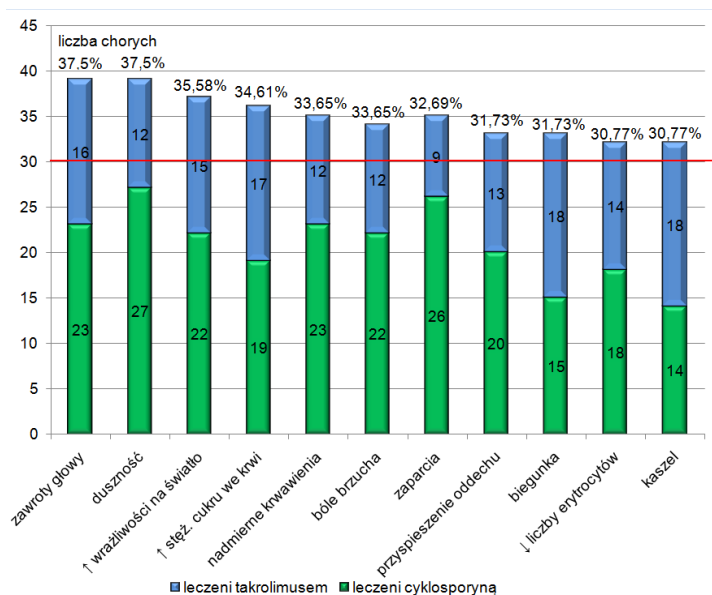
Rysunek 9. Niepożądane działania występujące u $\geq 40\%$ pacjentów po przeszczepie nerki, leczonych takrolimusem lub cyklosporyną

Niepożądane działania występujące u $\geq 30\%$ pacjentów: zawroty głowy; duszność; zwiększona wrażliwość na światło; zwiększenie stężenia cukru we krwi; nadmierne krwawienia; bóle brzucha; zaparcia; przyspieszenie oddechu; biegunka; zmniejszenie liczby krwinek czerwonych; kaszel. Dane dotyczące częstości występowania niepożądanych działań u tych chorych przedstawia tabela 11.

Tabela 11. Częstość występowania niepożądanych działań leków immunosupresyjnych, zaobserwowanych u $\geq 30\%$ pacjentów po przeszczepie nerki

Niepożądane działania leków immunosupresyjnych	Liczba pacjentów						Średnie częstości występowania objawu
	Ogółem	Częstość występowania					
		1 - bardzo rzadko	2 - rzadko	3 - niezbyt często	4 - często	5 - bardzo często	
zawroty głowy	39	5	5	17	8	4	3,02
duszność	39	3	4	14	7	11	3,49
zwiększona wrażliwość na światło	37	6	7	9	2	13	3,24
zwiększenie stężenia cukru we krwi	36	8	2	8	0	18	3,5
nadmierne krwawienia	35	8	3	5	4	15	3,43
bóle brzucha	35	7	5	12	8	3	2,86
zaparcia	34	6	3	13	5	7	3,12
przyspieszenie oddechu	33	2	4	9	8	10	3,61
biegunka	33	7	11	8	6	1	2,48
zmniejszenie liczby krwinek czerwonych	32	4	4	7	8	9	2,44
kaszel	31	5	7	10	2	7	2,87

Na rysunku 10 przedstawiono częstość występowania niepożądanych działań u $\geq 30\%$ chorych po przeszczepie nerki, z uwzględnieniem stosowanego leku immunosupresyjnego.



Rysunek 10. Niepożądane działania występujące u $\geq 30\%$ pacjentów po przeszczepie nerki, leczonych takrolimusem lub cyklosporyną

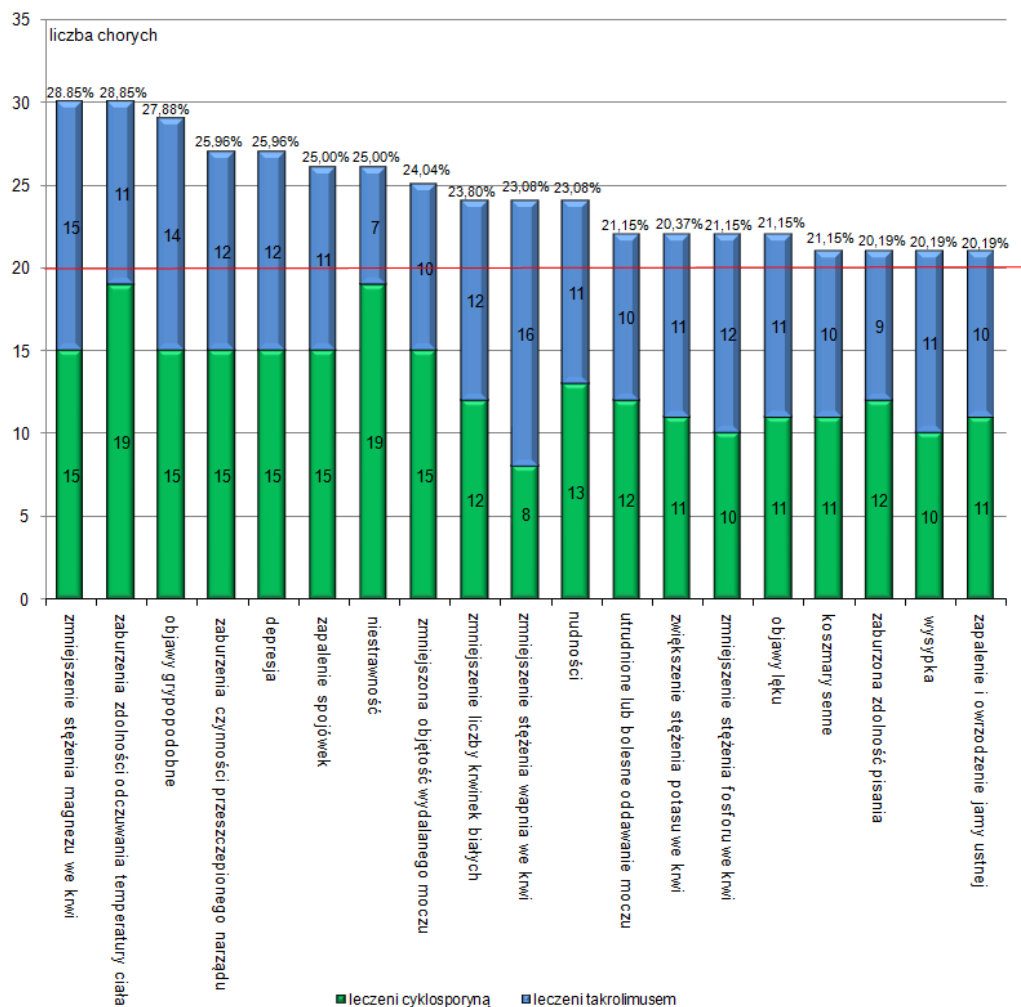
Niepożądane działania występujące u $\geq 20\%$ pacjentów: zmniejszenie stężenia magnezu we krwi; zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała; objawy grypopodobne; zaburzenia czynności przeszczepionego narządu; depresja; zapalenie spojówek; niestrawność; zmniejszona objętość wydalanego moczu; zmniejszenie liczby krwinek białych; zmniejszenie stężenia wapnia we krwi; nudności; utrudnione lub bolesne oddawanie moczu; zwiększenie stężenia potasu we krwi; zmniejszenie stężenia fosforu we krwi; objawy lęku; koszmary senne; zaburzona zdolność pisania; wysypka; zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej. Dane dotyczące częstości występowania niepożądanych działań u tych chorych przedstawia tabela 12.

Tabela 12. Częstość występowania niepożądanych działań leków immunosupresyjnych, zaobserwowanych u $\geq 20\%$ pacjentów po przeszczepie nerki

Niepożądane działania leków immunosupresyjnych	Liczba pacjentów						Średnie częstości występowania objawu
	Ogółem	Częstość występowania					
		1 - bardzo rzadko	2 - rzadko	3 - niezbyt często	4 - często	5 - bardzo często	
zmniejszenie stężenia magnezu we krwi	30	8	6	8	3	5	2,7
zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała	30	7	2	12	1	8	3,03
objawy grypopodobne	29	5	4	12	5	3	2,9

Niepożądane działania leków immunosupresyjnych	Liczba pacjentów						Średnie częstości występowania objawu
	Ogółem	Częstość występowania					
		1 - bardzo rzadko	2 - rzadko	3 - niezbyt często	4 - często	5 - bardzo często	
zaburzenia czynności przeszczepionego narządu	27	8	6	5	4	4	2,63
depresja	27	6	2	12	5	2	2,81
zapalenie spojówek	26	9	3	4	1	9	2,92
niestrawność	26	9	4	8	3	2	2,35
zmniejszona objętość wydalanego moczu	25	3	4	6	5	7	3,36
zmniejszenie liczby krwinek białych	24	7	5	3	5	4	2,75
zmniejszenie stężenia wapnia we krwi	24	10	2	6	2	4	2,5
nudności	24	6	8	8	1	1	2,29
utrudnione lub bolesne oddawanie moczu	22	8	4	7	1	2	2,32
zwiększenie stężenia potasu we krwi	22	6	5	5	2	4	2,68
zmniejszenie stężenia fosforu we krwi	22	12	2	3	2	3	2,18
objawy lęku	22	3	3	10	3	3	3
koszmary senne	22	5	3	9	2	3	2,77
zaburzona zdolność pisanía	21	7	3	3	3	5	2,81
wysypka	21	9	1	4	2	5	2,66
zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej	21	8	3	5	2	3	2,48

Na rysunku 11 przedstawiono częstość występowania niepożądanych działań u $\geq 20\%$ chorych po przeszczepie nerki, z uwzględnieniem stosowanego leku immunosupresyjnego.



Rysunek 11. Niepożądane działania występujące u $\geq 20\%$ pacjentów po przeszczepie nerki, leczonych takrolimusem lub cyklosporyną

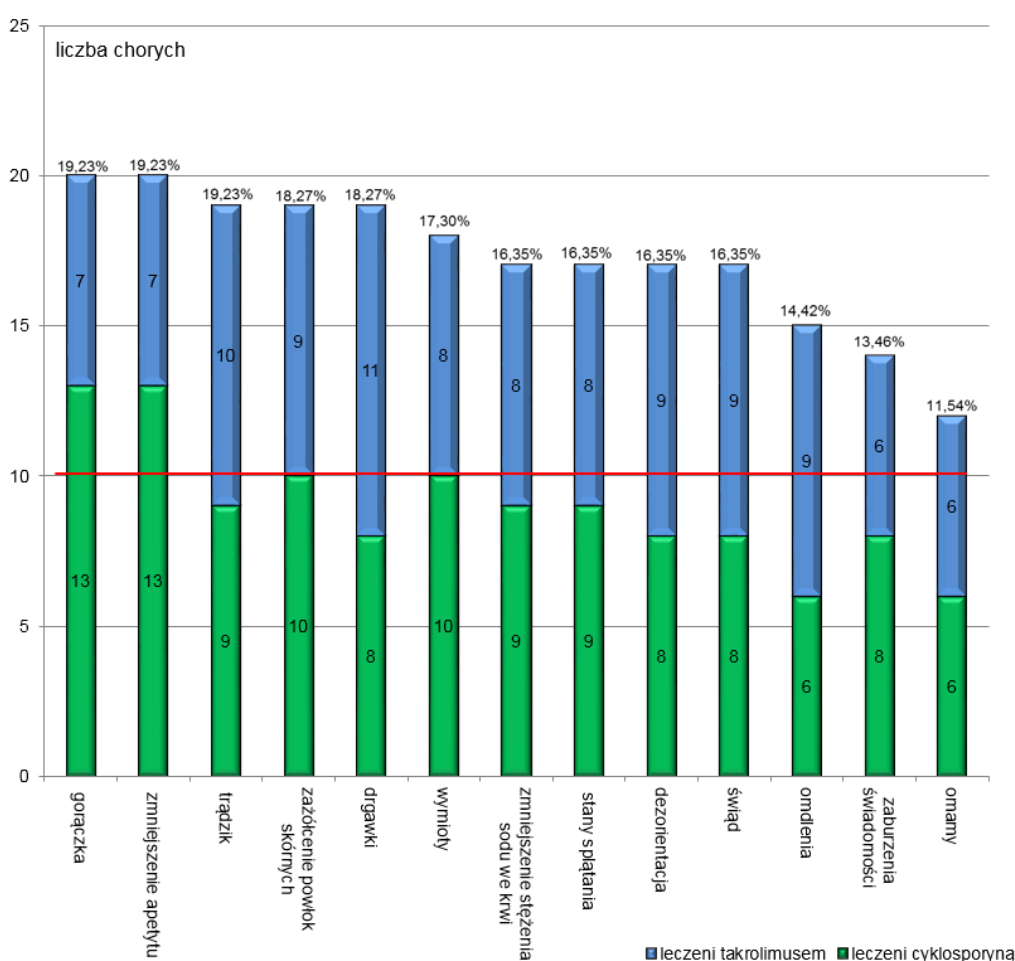
Niepożądane działania występujące u $\geq 10\%$ pacjentów: gorączka; zmniejszenie apetytu; trądzik; zażółcenie powłok skórnych; drgawki; wymioty; zmniejszenie stężenia sodu we krwi; stany splątania; dezorientacja; świąd; omdlenia; zaburzenia świadomości; omamy. Dane dotyczące częstości występowania niepożądanych działań u tych chorych przedstawia tabela 13.

Tabela 13. Częstość występowania niepożądanych działań leków immunosupresyjnych, zaobserwowanych u $\geq 10\%$ pacjentów po przeszczepie nerki

Niepożądane działania leków immunosupresyjnych	Liczba pacjentów						Średnie częstości występowania objawu
	Ogółem	Częstość występowania					
		1- bardzo rzadko	2- rzadko	3- niezbyt często	4- często	5- bardzo często	
gorączka	20	7	6	6	0	1	2,1
zmniejszenie apetytu	20	8	3	5	1	3	2,4
trądzik	20	7	3	6	2	2	2,45
zażółcenie powłok skórnych	19	9	1	5	2	2	2,31
drgawki	19	7	3	4	1	4	2,58
wymioty	18	7	6	4	1	0	1,94
zmniejszenie stężenia sodu we krwi	17	11	2	4	0	0	1,59
stany splątania	17	8	2	4	3	0	2,18
dezorientacja	17	8	4	3	2	0	1,94
świąd	17	8	0	6	1	2	2,35
omdlenia	15	10	4	1	0	0	1,4
zaburzenia świadomości	14	6	3	1	3	1	2,28
omamy	12	10	0	1	0	1	3,16

Na rysunku 12 przedstawiono częstość występowania niepożądanych działań u $\geq 10\%$ chorych po przeszczepie nerki, z uwzględnieniem stosowanego leku immunosupresyjnego.

Ponadto 32 chorych (30,77% badanej grupy) zaobserwowało u siebie po przeszczepie także inne, nie wymienione dotychczas niepożądane działania. U 13 pacjentów leczonych Tac (28,26% badanej podgrupy) wystąpiły następujące niepożądane działania: silne bóle tętniące głowy, trwałe zmiany skórne, agresywność, nerwobóle, „łamanie” w kościach, nadpobudliwość, „szumy w głowie”, częste grzybice paznokci, bóle biodra, zwiększenie owłosienia na plecach, częste przeziębienia, bóle oczu, bóle kręgosłupa i kolan, bóle żołądka, pogorszenie wzroku i słuchu, częste kurczaki, „pęknięcie naczynek krwionośnych w oczach”, zgrubienie paznokci, nadmierna senność.



Rysunek 12. Niepożądanym działania występujące u $\geq 10\%$ pacjentów po przeszczepie nerki, leczonych takrolimusem lub cyclosporiną

19 pacjentów poddanych terapii CsA (33,33% badanej podgrupy) obserwowano następujące niepożądanym działania: obrzęki nóg, rozpychający ból przeszczepu z parciem do lewej nogi, utratę masy ciała, częste złamania kości nadgarstka i palców, niedociśnienie, brak czucia w kończynach, drżenie rąk, dużą objętość wydalanego moczu (6-7 l), „kapanie” z nosa, częste grzybice, bóle kręgosłupa, wypadanie zębów, niemożność spania na boku, dreszcze, uczucie zimna, męczliwość, „szumy w głowie”, osłabienie słuchu, osłabienie pamięci, szumy w uszach, polineuropatię (złe, utrudnione poruszanie się), łupież pstry, bóle kolan, „niespokojne” nogi, niepokój, zwiększenie stężenia wapnia we krwi.

3.3.2. Choroby towarzyszące oraz interakcje pomiędzy lekami immunosupresyjnymi a pozostałymi substancjami leczniczymi, stosowanymi u badanych chorych po przeszczepie nerki

Przeanalizowano również choroby towarzyszące, obserwowane w badanej grupie chorych po przeszczepie nerek. Częstość ich występowania przedstawiono w tabeli 14. U większości pacjentów była obecna więcej niż jedna choroba towarzysząca.

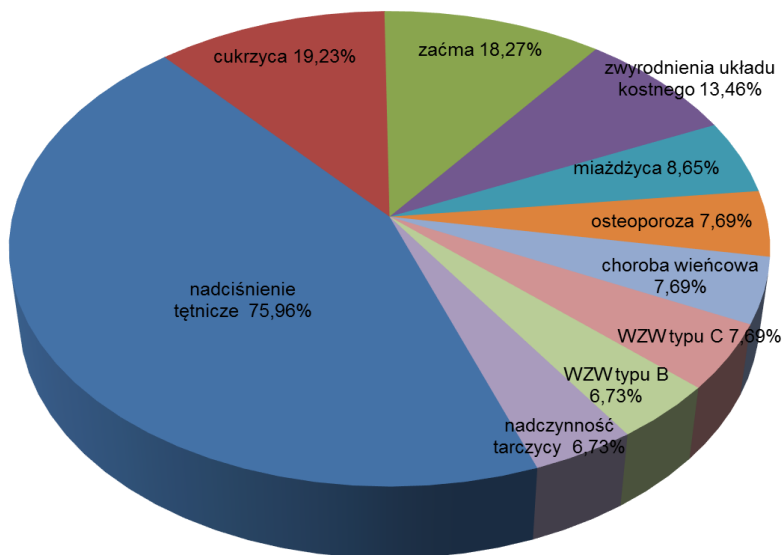
U 79 pacjentów (75,96% badanej grupy) występowało nadciśnienie tętnicze; u 20 pacjentów (19,23% badanej grupy) cukrzyca; u 19 pacjentów (18,27% badanej grupy) zaćma; u 14 pacjentów (13,46% badanej grupy) zwyrodnienia układu kostnego; u 9 pacjentów (8,65% badanej grupy) miażdżyca. Choroba wieńcowa, osteoporoza i wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu C występowały odpowiednio u 8 pacjentów (7,69% badanej grupy). WZW typu B i nadczynność tarczycy występowały u 7 pacjentów (6,73% badanej grupy). Na rysunku 13 przedstawiono dane dotyczące najczęstszych chorób towarzyszących obecnych u badanych pacjentów po przeszczepie nerek.

Tabela 14. Choroby towarzyszące występujące u pacjentów po przeszczepie nerki

Choroby towarzyszące	Liczba chorych	Odsetek (%)	Choroby towarzyszące	Liczba chorych	Odsetek (%)
nadciśnienie tętnicze	79	75,96	rwa kulszowa	2	1,92
cukrzyca	20	19,23	białkomocz	2	1,92
zaćma	19	18,27	częstoskurcz	1	0,96
zwyrodnienia układu kostnego	14	13,46	przewężenie zastawek	1	0,96
miażdżyca	9	8,65	bradykardia	1	0,96
choroba wieńcowa	8	7,69	niedociśnienie	1	0,96
osteoporoza	8	7,69	przerost lewej komory serca	1	0,96
wirusowe zapalenie wątroby typu C	8	7,69	zakrzepica żylna	1	0,96
wirusowe zapalenie wątroby typu B	7	6,73	bardzo podwyższona Hb (upusty krwi)	1	0,96
nadczynność tarczycy	7	6,73	polekowy wzrost cholesterolu	1	0,96
nadczynność przytarczyc	5	4,81	przepuklina nerki przeszczepionej	1	0,96
częste zapalenia układu moczowego	5	4,81	kamica nerki przeszczepionej	1	0,96
jaskra	5	4,81	toczeń rumieniowaty	1	0,96
nowotwory	4	3,85	reumatoidalne zapalenie stawów	1	0,96
arytmia mięśnia sercowego	3	2,88	uszkodzenie korzeni rdzenia kręgowego	1	0,96

Choroby towarzyszące	Liczba chorych	Odsetek (%)	Choroby towarzyszące	Liczba chorych	Odsetek (%)
choroba niedokrwienna serca	3	2,88	przepuklina kręgosłupa	1	0,96
torbielowatość wątroby	3	2,88	osteopenia	1	0,96
przerost prostaty	3	2,88	retinopatia	1	0,96
dna moczanowa	3	2,88	gradówki	1	0,96
niewydolność mięśnia sercowego	2	1,92	pylica płuc	1	0,96
migotanie przedsionków	2	1,92	zespół Parkinsona	1	0,96
usunięcie woreczka żółciowego	2	1,92	ziarniniak Wagnera	1	0,96
niewydolność wątroby	2	1,92	uszkodzenie błędnika	1	0,96
zapalenie błony śluzowej żołądka	2	1,92	częste przeziębienia	1	0,96
alergia	2	1,92			

Badani chorzy wymieniali w ankiecie leki, które stosują w związku z terapią chorób towarzyszących. Sprawdzone, czy w przypadku tych leków zachodzą interakcje z lekami immunosupresyjnymi. Temat ten przedyskutowano w podrozdziale 3.4.



Rysunek 13. Najczęściej występujące choroby towarzyszące obserwowane u pacjentów po przeszczepie nerki

W celu przeprowadzenia analizy występowania potencjalnych interakcji pomiędzy stosowanym u chorych leczeniem immunosupresyjnym a popularnymi używkami, zamieszczono w ankiecie pytania dotyczące stosowania przez badanych pacjentów środków, takich jak alkohol i papierosy. 12 cho-

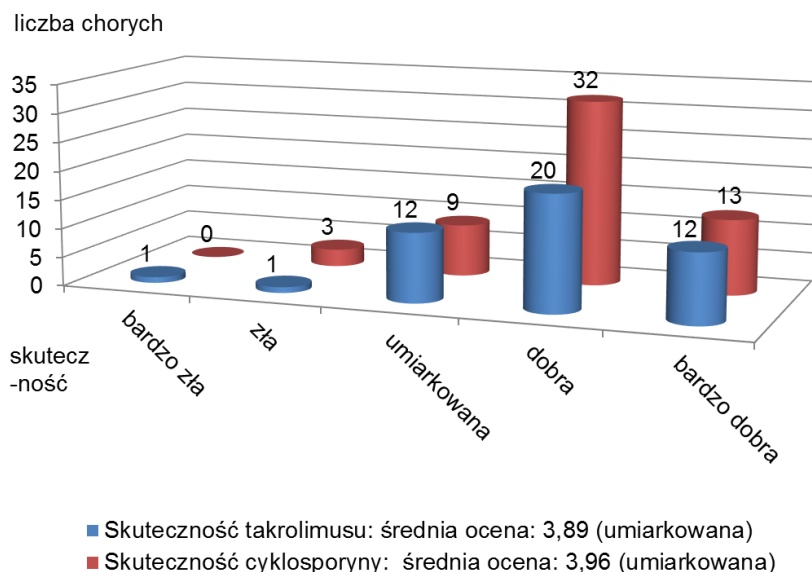
rych (11,54% badanej grupy) określiło spożycie alkoholu jako sporadyczne i w niewielkich ilościach. Papierosy paliło 8 pacjentów (7,7% badanej grupy), średnia liczba papierosów wypalanych na dzień wynosiła 6,64. Żaden z palących pacjentów nie zauważył niepokojących objawów podczas palenia i jednoczesnego przyjmowania leków immunosupresyjnych.

3.3.3. Ocena zadowolenia z terapii badanych chorych po przeszczepie nerki

3.3.3.1. Ocena skuteczności leków immunosupresyjnych

Badani chorzy oceniali w ankiecie skuteczność stosowanych przez nich leków immunosupresyjnych w skali od 1 do 5, gdzie 1 oznaczało ocenę bardzo złą, 2 – złą, 3 – umiarkowaną, 4 – dobrą, 5 – bardzo dobrą. Skuteczność leku ocenili jako bardzo złą 1 pacjent (2,17% badanej podgrupy), któremu podawano Tac, natomiast żaden pacjent nie ocenił w ten sposób działania CsA. Skuteczność leku jako złą ocenił 1 pacjent (2,17% badanej podgrupy), u którego stosowano Tac oraz 3 pacjentów (5,26% badanej podgrupy) przyjmujących CsA. Skuteczność jako umiarkowaną opisał 12 pacjentów otrzymujących Tac (26,09% badanej podgrupy) i 9 pacjentów poddanych terapii CsA (15,80% badanej podgrupy). Skuteczność leku jako dobrą oceniło 20 pacjentów (43,48% badanej podgrupy) stosujących Tac oraz 32 pacjentów (56,14% badanej podgrupy) przyjmujących CsA. Skuteczność terapii jako bardzo dobrą sklasyfikowało 12 pacjentów leczonych Tac (26,09% badanej podgrupy) i 13 pacjentów – CsA (22,81% badanej podgrupy).

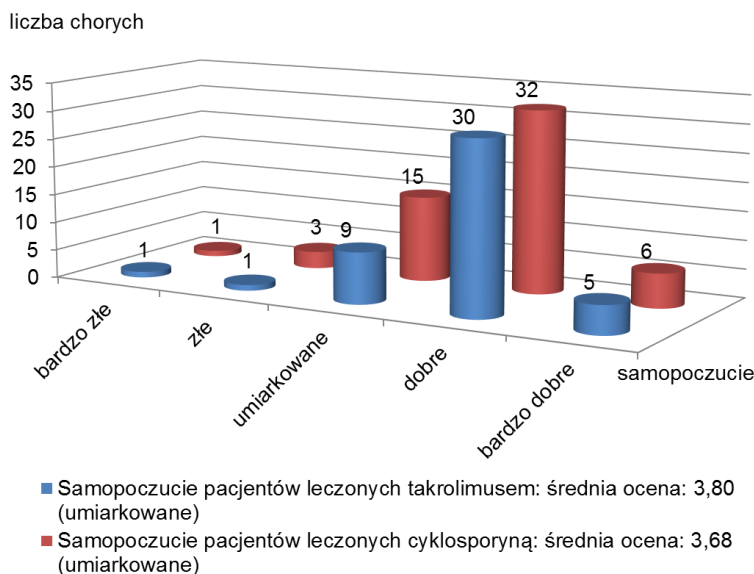
Średnia ocen skuteczności działania Tac wynosiła 3,89 (skuteczność umiarkowana), natomiast CsA 3,96 (również skuteczność umiarkowana). Średnia ocena skuteczności stosowanych leków immunosupresyjnych wynosiła 3,93 (skuteczność umiarkowana). Dane dotyczące oceny skuteczności stosowanych przez pacjentów leków immunosupresyjnych przedstawia rysunek 14.



Rysunek 14. Subiektywna ocena skuteczności działania leków immunosupresyjnych opisana przez pacjentów biorących udział w badaniu

3.3.3.2. Ocena samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca

Badani pacjenci oceniali swoje samopoczucie w ciągu ostatniego miesiąca, w skali od 1 do 5, gdzie 1 oznaczało samopoczucie bardzo złe, 2 – złe, 3 – umiarkowane, 4 – dobre i 5 – bardzo dobre. Jako bardzo złe ocenił samopoczucie tylko 1 pacjent leczony Tac (2,17% badanej podgrupy) i 1 leczony CsA (1,75% badanej podgrupy). Jako złe ocenił samopoczucie 1 pacjent stosujący Tac (2,17% badanej podgrupy) i 3 pacjentów leczonych CsA (5,26% badanej podgrupy). Jako umiarkowane oceniło samopoczucie 9 pacjentów przyjmujących Tac (19,56% badanej podgrupy) i 15 pacjentów leczonych CsA (26,31% badanej podgrupy). Jako dobre oceniło samopoczucie 30 pacjentów stosujących Tac (65,22% badanej podgrupy) i 32 pacjentów leczonych CsA (56,14% badanej podgrupy). Jako bardzo dobre oceniło samopoczucie 5 pacjentów przyjmujących Tac (10,87% badanej podgrupy) i 6 pacjentów leczonych CsA (10,53% badanej podgrupy). Średnia ocena samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca wynosiła 3,80 (samopoczucie umiarkowane) dla pacjentów leczonych Tac i 3,68 (samopoczucie umiarkowane) dla pacjentów leczonych CsA. Średnia ocena samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca wynosiła 3,74 (samopoczucie umiarkowane) dla pacjentów stosujących leki immunosupresyjne. Rysunek 15 przedstawia dane dotyczące samopoczucia pacjentów w ciągu ostatniego miesiąca, z uwzględnieniem stosowanych przez nich leków immunosupresyjnych



Rysunek 15. Ocena samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca u pacjentów biorących udział w badaniu

3.3.4. Analiza dawek stosowanych leków oraz wyników badań laboratoryjnych u badanych chorych po przeszczepie nerki

3.3.4.1. Dawki dobowe i stężenia leków immunosupresyjnych w pełnej krwi

Dokonano analizy wartości dobowych dawek Tac i CsA przyjmowanych przez poszczególnych pacjentów. Zamieszczono je w tabeli 15. Dawki dobowe Tac mieściły się w przedziale: 0,5-8 mg/dobę, średnia dawka wyniosła 3,91 mg/dobę. Dawki dobowe CsA wahały się od 50 do 400 mg/dobę, średnia dawka wynosiła 153,68 mg/dobę.

Analizowano również wartości stężeń Tac i CsA oznaczanych w pełnej krwi pacjentów. Ich zestawienie prezentuje tabela 15. Zakres terapeutyczny stężeń Tac wynosi od 5 do 20 ng/ml. Średnie stężenie Tac w pełnej krwi wynosiło 6,74 ng/ml. U 5 chorych obserwowano stężenia Tac mniejsze od dolnej granicy zakresu terapeutycznego, wynoszące: 3,2; 4,1; 4,6; 4,9; 4,9 ng/ml. Zakres terapeutyczny stężeń CsA waha się od 100 do 400 ng/ml i podobnie jak w przypadku Tac, zależy od stanu klinicznego pacjenta, indywidualnych różnic odpowiedzi klinicznej na immunosupresyjne i nefrotoksyczne działania CsA, jednoczesnego przyjmowania innych leków, czasu

od przeszczepienia narządu i wielu innych czynników. Średnie stężenie CsA w pełnej krwi wynosiło 140,35 ng/ml. U wszystkich pacjentów leczonych CsA stężenia mieściły się w przedziale terapeutycznym.

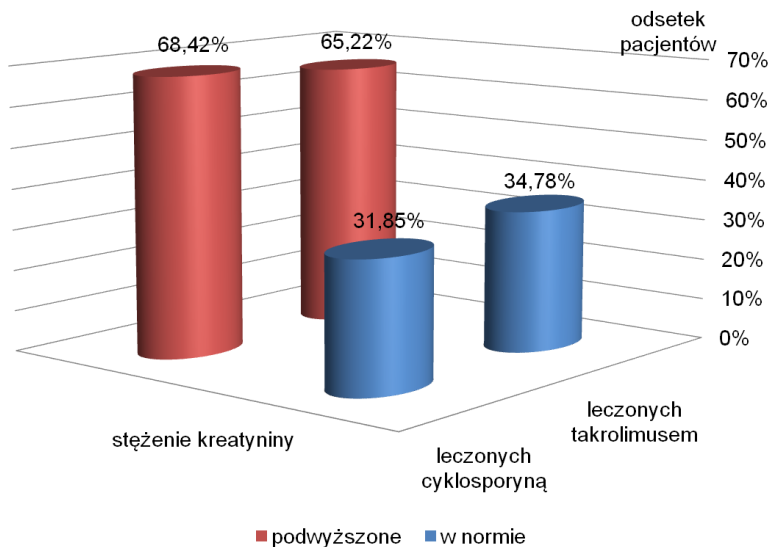
Tabela 15. Dobowe dawki takrolimusa i cyklosporyny stosowane u chorych oraz odpowiadające im stężenia tych leków w pełnej krwi

Takrolimus						Cyklosporyna					
Lp.	Stosowana dawka takrolimusa [mg/doba]	Stężenie takrolimusa we krwi pełnej [ng/ml]	Lp.	Stosowana dawka takrolimusa [mg/doba]	Stężenie takrolimusa we krwi pełnej [ng/ml]	Lp.	Stosowana dawka cyklosporyny [mg/doba]	Stężenie cyklosporyny we krwi pełnej [ng/ml]	Lp.	Stosowana dawka cyklosporyny [mg/doba]	Stężenie cyklosporyny we krwi pełnej [ng/ml]
1	5	8,1	28	6	7,4	1	125	130,8	28	100	92
2	5	6,7	29	4	5,2	2	125	130,5	29	150	113
3	2	5,6	30	4	7,8	3	75	111,5	30	125	154,9
4	0,5	4,1	31	2	10,7	4	225	141,3	31	50	87,2
5	6,5	6,1	32	5	6,1	5	175	172	32	250	109
6	5	5,5	33	4	4,9	6	175	150,3	33	75	76,6
7	5	9,9	34	2	6,8	7	125	212,2	34	100	95,9
8	3,5	5,7	35	5	5,4	8	175	158,9	35	175	162,2
9	5	6,6	36	5	9	9	125	170,5	36	125	131,4
10	5	6,3	37	6	6,1	10	400	245,1	37	175	76,5
11	1,5	3,2	38	5	8,3	11	125	156,6	38	225	136,1
12	1	6	39	4	9,6	12	100	147,3	39	250	177,8
13	5	6,6	40	4,5	5,1	13	125	133,6	40	100	87
14	3	8,3	41	7	7,2	14	200	187,4	41	125	110,3
15	5	4,9	42	2	6,3	15	125	118,8	42	175	190,2
16	8	9,9	43	4	5,4	16	125	163	43	125	151,6
17	3,5	5,5	44	2	5,5	17	125	147,3	44	200	160,7
18	4	8,3	45	3,5	6,6	18	125	216,6	45	100	89,9
19	3	9,5	46	1	7,6	19	175	164,1	46	125	195,9
20	1	4,6				20	125	137,9	47	175	200,6
21	3	6				21	100	107,9	48	225	117,2
22	5	5,3				22	185	141,3	49	175	106,9
23	2	8,5				23	125	182,2	50	150	92,3
24	5	7,7				24	125	116,7	51	150	110,6
25	3	6,8				25	175	151,2	52	50	118,6
26	3,5	6,9				26	150	141,7	53	225	167,4
27	5	6,6				27	175	98,7	54	150	131,7

3.3.4.2. Stężenie kreatyniny w surowicy

Analizie poddano stężenie kreatyniny w surowicy chorych po przeszczepie nerki. Zakres wartości prawidłowych wynosi 0,7-1,3 mg/dl. Śred-

nie stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów leczonych Tac wynosiło 1,60 mg/dl. Z analizy wynika, że u 16 pacjentów (34,78% badanej grupy) wartości stężenia kreatyniny były prawidłowe, natomiast podwyższone – u 30 pacjentów (65,22% badanej grupy). Stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów leczonych CsA wynosiło średnio 1,62 mg/dl. Wartości prawidłowe tego parametru obserwowano u 18 chorych (31,58% badanej grupy), natomiast podwyższone – u 39 chorych (68,42% badanej grupy). Średnie stężenie kreatyniny w surowicy w obu badanych grupach chorych wynosiło 1,61. Rysunek 16 przedstawia wyniki analizy wartości stężenia kreatyniny w surowicy u badanych pacjentów po przeszczepie nerki.



Rysunek 16. Odsetek pacjentów mających prawidłowe i nieprawidłowe wartości stężenia kreatyniny w surowicy

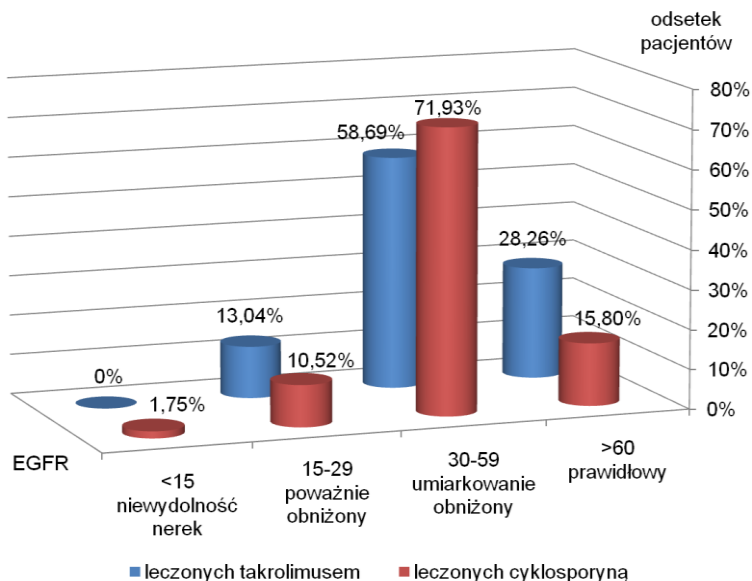
3.3.4.3. Przesączanie kłębuszkowe

Analizie poddano wartości przesączania kłębuszkowego EGFR [$\text{ml}/\text{m-in}/1,73 \text{ m}^2$] u ankietowanych pacjentów. Zostały one sklasyfikowane w następujący sposób: > 60 – *prawidłowe*; $30-59$ – *umiarkowanie obniżone*; $15-29$ – *poważnie obniżone*; < 15 – *niewydolność nerek*.

U 13 pacjentów leczonych Tac (28,26% badanej podgrupy) i 9 pacjentów przyjmujących CsA (15,80% badanej podgrupy) występowały *prawidłowe* wartości EFGR. *Umiarkowanie obniżone* wartości tego parametru obserwowano u 27 pacjentów leczonych Tac (58,69% badanej podgrupy) i 41 pacjentów stosujących CsA (71,93% badanej podgrupy). *Poważnie obniżone* wartości EFGR występowały u 6 pacjentów poddanych terapii Tac (13,04% badanej podgrupy) i 6 pacjentów leczonych CsA (10,52% badanej

podgrupy). *Niewydolność nerek* obserwowano tylko u 1 pacjenta leczonego CsA (1,75% badanej podgrupy).

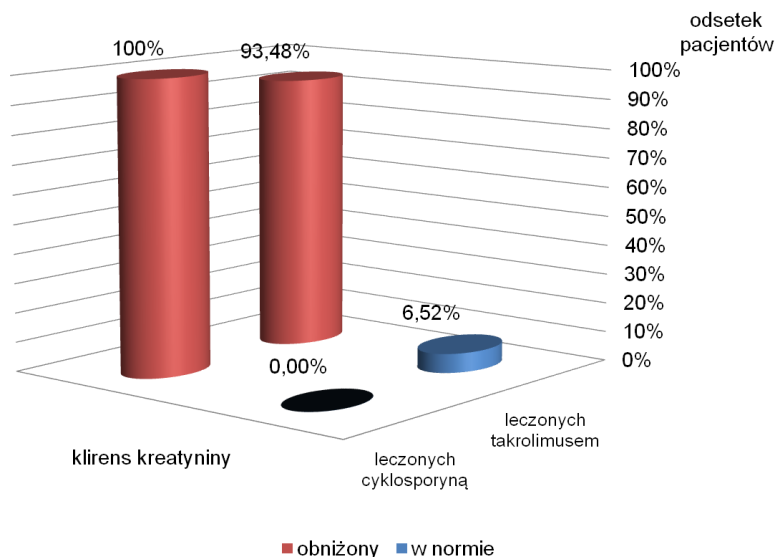
Średnia wartość przesączania kłębuszkowego u pacjentów leczonych Tac wynosiła 48,24 ml/min/1,73 m², otrzymujących CsA – 44,16 ml/min/1,73 m². EGFR u pacjentów otrzymujących analizowane leki immunosupresyjne wynosiło średnio 45,85 ml/min/1,73 m². Rysunek 17 przedstawia wyniki analizy wartości przesączania kłębuszkowego u badanych pacjentów po przeszczepie nerki.



Rysunek 17. Odsetek pacjentów mających prawidłowe i nieprawidłowe wartości przesączania kłębuszkowego EGFR

3.3.4.4. Klirens kreatyniny

U wszystkich pacjentów obliczono klirens kreatyniny, korzystając ze wzoru Jelliffe’a. Wartości prawidłowe tego parametru wynoszą 80-120 ml/min. Klirens kreatyniny u pacjentów leczonych Tac wynosił średnio 53,93 ml/min. Jego wartości prawidłowe obserwowano u 3 chorych (6,52% badanej grupy), natomiast ich zmniejszenie stwierdzono u 43 pacjentów (93,48% badanej grupy). Średnia wartość klirensu kreatyniny u pacjentów leczonych CsA wynosiła 48,04 ml/min. Była ona zmniejszona u wszystkich 57 pacjentów leczonych CsA. Klirens kreatyniny w surowicy u pacjentów stosujących leki immunosupresyjne wyniósł średnio 50,50 ml/min. Rysunek 18 przedstawia wyniki analizy wartości klirensu kreatyniny u badanych pacjentów po przeszczepie nerki.



Rysunek 18. Odsetek pacjentów mających prawidłowe i nieprawidłowe wartości klirensu kreatyniny w surowicy

3.3.5. Analiza korelacji

Analizowano korelacje pomiędzy poszczególnymi zmiennymi: stosowaną dawką leku [mg/doba]; stężeniem leku w pełnej krwi [ng/ml]; stężeniem kreatyniny w surowicy [mg/dl]; przesączaniem kłębuszkowym EGFR [ml/min/1,73 m²]; klirensem kreatyniny [ml/min]; czasem od momentu przeszczepu do dnia przeprowadzenia badania ankietowego [lata]; częstością występowania – cukrzycy; zwiększonego ciśnienia tętniczego krwi; zmian nastroju; zwiększonej masy ciała; bólu stawów, kończyn lub pleców; niewyraźnego widzenia; przyspieszonej akcji serca; mrowienia i drętwienia kończyn; ogólnego osłabienia; skurczów mięśni; bólu głowy.

Badanie korelacji przeprowadzono dla zmiennych występujących u więcej niż 50% badanych chorych, ze względu na konieczność uzyskania odpowiedniej siły testu. Tabele 16 i 17 przedstawiają wartości i częstość występowania wymienionych wyżej parametrów, odpowiednio u pacjentów leczonych Tac i pacjentów poddanych terapii CsA.

Tabela 16. Wartości zmiennych poddanych analizie korelacji u badanych pacjentów leczonych takrolimusem

Lp.	stosowana dawka takrolimusa [mg/doba]	stężenie leku w pełnej krwi [ng/ml]	stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	przesączanie kłębuszkowe EGFR [ml/min/1,73 m ²]	klirens kreatyniny [ml/min]	czas od przeszczepu do dnia ankiety (w latach)	ciężka cukrzyca	zwiększone ciśnienie tętnicze krwi	zmiany nastroju	zwiększenie masy ciała	ból stawów, kończyn lub pleców	niewyraźne widzenie	przyspieszona akcja serca	mrowienie i drętwienie kończyn	ogólne osłabienie	kurcze mięśni	ból głowy
1	5	8,1	1,48	42	58,11	5	0	3	2	2	2	0	0	0	2	3	
2	5	6,7	1,26	50	67,62	3	3	3	4	5	4	3	0	4	0	3	
3	2	5,6	1,05	77	64,38	5	5	4	1	5	1	1	4	5	3	2	1
4	0,5	4,1	1,69	38	55,15	0,083	3	5	0	2	4	5	5	4	5	4	1
5	6,5	6,1	1,96	29	40,61	2	0	5	0	0	5	4	5	3	4	0	5
6	5	5,5	1,39	68	69,35	0,58	3	4	3	5	0	0	0	3	0	5	3
7	5	9,9	1,5	58	60,00	5	1	3	1	1	2	1	2	3	3	1	3
8	3,5	5,7	1,15	70	62,96	5	0	5	5	0	0	0	0	0	0	4	4
9	5	6,6	1,19	50	65,55	1	2	3	3	5	2	2	3	3	3	3	3
10	5	6,3	1,29	64	60,47	5	1	1	3	1	5	1	3	4	3	3	1
11	1,5	3,2	1,85	33	47,35	9	0	1	5	5	3	4	3	5	4	4	0
12	1	6	1,16	51	58,97	9	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
13	5	6,6	3,02	16	22,38	3	0	5	0	3	0	0	0	0	0	0	0
14	3	8,3	2,16	36	38,33	0,58	0	4	0	4	0	2	0	0	4	0	0
15	5	4,9	2,57	27	25,68	4	5	4	3	2	4	5	3	4	4	4	4
16	8	9,9	1,57	36	43,57	0,12	3	0	0	0	0	0	0	3	0	3	0
17	3,5	5,5	1,69	32	39,53	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	4	8,3	1,03	83	76,50	0,5	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
19	3	9,5	1,89	40	38,31	5	5	5	5	2	5	1	5	5	2	0	1
20	1	4,6	1,79	41	38,21	4	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
21	3	6	1,08	73	61,11	3	0	4	5	5	5	5	0	0	3	0	0
22	5	5,3	0,96	83	65,42	5	5	0	0	5	0	0	0	0	0	3	0
23	2	8,5	1,36	48	66,76	12	0	3	3	3	0	3	0	3	3	0	0
24	5	7,7	1,65	36	48,73	0,5	1	4	1	3	2	2	3	3	1	1	1
25	3	6,8	1,14	51	55,09	0,83	5	0	3	0	0	4	0	0	0	3	3
26	3,5	6,9	1,73	46	46,94	4	0	5	1	0	5	2	3	0	3	0	3
27	5	6,6	1,78	42	39,78	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	6	7,4	1,01	71	93,86	4	0	3	0	3	0	0	0	2	0	3	3
29	4	5,2	1,37	46	62,19	3	3	3	3	5	0	0	0	0	0	0	0
30	4	7,8	1,12	79	76,79	1	0	0	1	4	2	0	0	0	1	0	0
31	2	10,7	2,02	30	43,37	6	5	5	5	0	3	0	3	4	4	4	3

Lp.	stosowana dawka takrolimusa [mg/doba]	stężenie leku w pełnej krwi [ng/ml]	stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	przesączanie kłębuszkowe EGFR [ml/min/1,73 m ²]	klirens kreatyniny [ml/min]	czas od przeszczepu do dnia ankiety (w latach)	cukrzyca	zwiększone ciśnienie tętnicze krwi	zmiany nastroju	zwiększenie masy ciała	ból stawów, kończyn lub pleców	niewyraźne widzenie	przyspieszona akcja serca	mrowienie i drętwienie kończyn	ogólne osłabienie	kurcze mięśni	ból głowy
32	5	6,1	1,85	30	39,57	7	0	0	3	0	5	4	5	3	0	3	0
33	4	4,9	1,48	39	52,16	6	0	5	0	4	0	3	0	2	0	1	1
34	2	6,8	2,04	37	36,67	0,66	0	0	3	4	3	3	3	0	0	0	0
35	5	5,4	2,75	28	31,27	8	0	0	4	0	5	0	0	0	0	4	0
36	5	9	1,17	63	83,76	6	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
37	6	6,1	1,52	40	55,53	3	1	2	5	5	3	3	3	2	1	3	4
38	5	8,3	1,22	66	60,00	1,5	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
39	4	9,6	1,28	57	77,19	8	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	5
40	4,5	5,1	1,07	67	82,62	5	0	0	5	3	3	1	0	0	3	3	3
41	7	7,2	1,42	45	61,69	1,5	0	0	3	3	3	3	0	3	0	0	0
42	2	6,3	2,44	21	28,69	7	0	5	4	0	4	4	2	3	4	4	0
43	4	5,4	1,38	66	67,54	6	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	2	5,5	2,71	19	24,94	10	0	3	0	3	0	1	0	0	0	1	0
45	3,5	6,6	1,44	54	48,61	6	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0
46	1	7,6	1,77	41	37,29	7	5	3	5	3	0	3	0	0	5	0	0

Tabela 17. Wartości zmiennych poddanych analizie korelacji u badanych pacjentów leczonych cyklosporyna

Lp.	stosowana dawka cyklosporyny [mg/doba]	stężenie cyklosporyny w pełnej krwi [ng/ml]	stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	przesączanie kłębuszkowe EGFR [ml/min/1,73 m ²]	klirens kreatyniny [ml/min]	czas od przeszczepu do dnia ankiety (w latach)	cukrzyca	zwiększone ciśnienie tętnicze krwi	zmiany nastroju	zwiększenie masy ciała	ból stawów, kończyn lub pleców	niewyraźne widzenie	przyspieszona akcja serca	mrowienie i drętwienie kończyn	ogólne osłabienie	kurcze mięśni	ból głowy
1	125	130,8	1,54	39	53,77	10	0	5	5	0	3	2	2	3	5	2	4
2	125	130,5	1,54	37	45,97	5	1	3	5	4	4	4	5	3	2	3	1
3	75	111,5	0,95	64	73,68	4	1	4	4	5	5	3	3	4	4	4	3
4	225	141,3	1,72	42	35,12	2	5	5	4	0	0	3	5	0	5	3	0
5	175	172	1,34	45	59,40	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	175	150,3	1,07	55	61,68	12	0	5	0	5	5	5	5	5	0	0	0
7	125	212,2	1,22	46	48,85	4	0	5	4	5	3	4	4	2	4	2	5
8	175	158,9	2,87	23	19,93	7	5	4	3	0	5	5	5	3	3	5	3
9	125	170,5	1,74	33	44,83	9	0	0	3	0	3	0	3	3	0	0	3
10	400	245,1	1,76	32	42,05	2	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
11	125	156,6	1,33	44	55,64	10	1	4	3	3	0	0	3	1	2	1	1
12	100	147,3	1,15	52	62,26	8	0	0	2	3	0	0	0	3	0	0	2
13	125	133,6	1,18	49	54,58	13	5	4	4	5	5	5	5	5	4	0	0
14	200	187,4	1,95	37	35,08	0,42	5	5	4	3	4	4	1	4	4	5	4
15	125	118,8	0,92	65	73,48	24	0	0	5	3	5	0	5	0	5	5	3
16	125	163	1,41	40	48,51	2	0	5	4	5	5	5	5	4	4	0	5
17	125	147,3	1,73	45	43,70	6	0	4	4	4	5	3	3	5	3	5	3
18	125	216,6	1,43	40	55,66	1,25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	175	164,1	1,5	38	47,73	5	5	0	0	0	5	3	3	0	3	3	3
20	125	137,9	1,77	35	49,94	9	0	3	0	4	0	0	2	0	0	0	0
21	100	107,9	1,12	51	52,50	3	5	5	2	5	0	0	2	0	0	0	0
22	185	141,3	1,63	48	48,34	5	0	5	2	5	0	0	0	3	0	0	0
23	125	182,2	1,2	69	64,33	3	3	0	5	0	0	2	0	5	3	0	0
24	125	116,7	1,21	66	57,85	2	0	5	3	5	5	5	4	0	5	5	0
25	175	151,2	1,41	46	62,70	12	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2	5
26	150	141,7	1,8	41	36,22	7	0	3	3	3	0	0	0	0	3	0	3
27	175	98,7	1,14	70	60,70	6	0	2	0	2	3	0	0	0	0	0	0
28	100	92	1,69	33	43,79	11	0	0	4	0	2	1	0	0	0	2	0
29	150	113	1,49	38	48,59	4	2	0	0	5	5	3	3	5	5	5	2
30	125	154,9	1,71	33	41,87	12	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3	0
31	50	87,2	3,58	13	14,86	18	0	3	3	0	5	5	3	3	4	3	4
32	250	109	2,39	29	28,62	2	5	3	4	5	0	3	0	0	0	3	0

Lp.	stosowana dawka cyklosporyny [mg/doba]	stężenie cyklosporyny w pełnej krwi [ng/ml]	stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	przesączanie kłębuszkowe EGFR [ml/min/1,73 m ²]	klirens kreatyniny [ml/min]	czas od przeszczepu do dnia ankiety (w latach)	cukrzyca	zwiększone ciśnienie tętnicze krwi	zmiany nastroju	zwiększenie masy ciała	ból stawów, kończyn lub pleców	niewyraźne widzenie	przyspieszona akcja serca	mrowienie i drętwienie kończyn	ogólne osłabienie	kurcze mięśni	ból głowy
33	75	76,6	1,83	40	36,07	5	0	0	0	3	3	5	0	3	0	0	0
34	100	95,9	3,71	17	17,36	6	0	5	3	2	5	0	0	0	5	0	0
35	175	162,2	1,63	34	40,49	1,17	0	0	5	5	5	3	4	3	4	5	3
36	125	131,4	1,51	50	42,65	4	3	0	5	0	0	0	3	3	0	4	0
37	175	76,5	1,37	60	59,27	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	225	136,1	1,38	56	48,99	5	0	0	0	3	4	5	4	5	5	3	0
39	250	177,8	1,53	48	38,95	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
40	100	87	1,16	57	76,21	2	0	0	2	3	0	0	4	0	0	0	3
41	125	110,3	1,58	38	51,90	9	0	5	0	0	5	0	5	0	3	0	5
42	175	190,2	1,34	45	57,61	9	0	5	3	3	5	3	4	5	5	5	0
43	125	151,6	1,12	54	65,36	17	0	0	3	0	5	0	0	5	0	0	0
44	200	160,7	1,24	48	57,74	0,42	1	0	2	0	5	1	2	4	4	0	2
45	100	89,9	1,29	45	54,88	11	0	3	2	5	4	4	4	4	4	4	4
46	125	195,9	2,2	24	30,36	10	0	0	3	0	3	3	3	0	0	3	0
47	175	200,6	1,86	30	40,65	9	0	0	0	5	5	0	4	0	0	0	0
48	225	117,2	1,69	50	52,31	11	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	3
49	175	106,9	1,29	62	57,36	1,25	5	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0
50	150	92,3	1,66	45	42,17	1	0	5	0	5	5	0	5	0	5	0	4
51	150	110,6	1,19	69	62,86	4	0	3	3	0	5	5	5	3	5	0	4
52	50	118,6	2,73	25	24,47	5	5	0	3	5	5	5	0	3	5	3	0
53	225	167,4	1,92	37	33,13	5	5	0	3	0	5	0	5	5	0	5	0
54	150	131,7	1,25	61	48,32	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3

W tabelach 18 i 19 oznaczono pary zmiennych, dla których występowała korelacja, w następujący sposób: korelacja słaba – kolor zielony, przeciętna – żółty, wysoka – pomarańczowy, bardzo wysoka – czerwony. U pacjentów leczonych Tac zaobserwowano bardzo wysoką korelację w stosunku do 3 par zmiennych: przesączania kłębuszkowego EGFR a stężenia kreatyniny w surowicy; klirensu kreatyniny a stężenia kreatyniny w surowicy; klirensu kreatyniny a przesączania kłębuszkowego EGFR. Wysoką korelację wykazano w przypadku 4 par zmiennych, dotyczących częstości występowania: niewyraźnego widzenia a bólu stawów, kończyn i pleców; przyspie-

szonej akcji serca a bólu stawów, kończyn i pleców; mrowienia i drętwienia kończyn a przyspieszonej akcji serca; ogólnego osłabienia a zwiększonego ciśnienia tętniczego krwi. Przeciętną korelację stwierdzono odnośnie do 19 par zmiennych, natomiast słabą korelację – 72 par zmiennych. U pacjentów leczonych CsA zaobserwowano bardzo wysoką korelację w stosunku do 3 par zmiennych: przesączania kłębuszkowego EGFR a stężenia kreatyniny w surowicy; klirensu kreatyniny a stężenia kreatyniny w surowicy; klirensu kreatyniny a przesączania kłębuszkowego EGFR. Wysoką korelację stwierdzono odnośnie do 6 par zmiennych, dotyczących częstości występowania: niewyraźnego widzenia a bólu stawów, kończyn i pleców; przyspieszonej akcji serca a bólu stawów, kończyn i pleców; mrowienia i drętwienia kończyn a niewyraźnego widzenia; ogólnego osłabienia a bólu stawów, kończyn i pleców; ogólnego osłabienia a niewyraźnego widzenia; ogólnego osłabienia a przyspieszonej akcji serca. Przeciętną korelację wykazano u 20 par zmiennych, natomiast słabą korelację – pomiędzy 54 parami zmiennych. Tabela 18 przedstawia współczynniki korelacji dla analizowanych zmiennych u badanych pacjentów leczonych Tac, tabela 19 – dla leczonych CsA.

3.4. Dyskusja

Analiza danych biometrycznych grupy 104 badanych pacjentów wykazała, iż na schyłkową niewydolność nerek, prowadzącą do przeszczepienia nerki, cierpi około 10% więcej kobiet niż mężczyźn. Średnia wieku badanych biorców przeszczepu wyniosła 49,31 lat, przy czym kobiety były średnio 5 lat młodsze od mężczyźn. Średnia masa ciała badanych osób miała wartość 71,60 kg, a wzrostu 166,63 cm, przy czym kobiety były lżejsze i niższe od mężczyźn. Jednak zarówno kobiety, jak i mężczyźn cechowała nadwaga (BMI > 25), będąca głównie niepożądanym działaniem przyjmowania GKS.

Choroby podstawowe, będące w badanej grupie pacjentów przyczyną przeszczepu nerki, są zgodne z przedstawionymi danymi z piśmiennictwa [15]. Najczęściej występującą chorobą podstawową u poddanych własnej obserwacji pacjentów było kłębuszkowe zapalenie nerek (27,8% pacjentów). Wyniki badań innych autorów wykazały podobny odsetek, wynoszący 26%. Kolejną z głównych przyczyn transplantacji była skrajna niewydolność nerek (19,23% badanych pacjentów). W obserwacjach pochodzących z piśmiennictwa taki sam procent stanowi cukrzyca. Na trzecim miejscu znalazła się torbielowatość nerek (17,31% badanych pacjentów), według innych autorów – śródmiąższowe zapalenie nerek (16,5%). Dalszymi w kolejności przyczynami przeszczepu nerek były: odmiedniczkowe zapalenie nerek i niewydolność nerek z powodu cukrzycy (8,65% w grupie badanej), podczas gdy według Rutkowskiego i wsp. cukrzyca występuje u 19% pacjentów. Niewydolność nerek z powodu nadciśnienia stanowiła wskazanie do przeszczepu u 5,77% pacjentów z analizowanej grupy, dane z piśmiennictwa podają prawie 9%. Inne choroby podstawowe stanowiły u badanych pacjentów 15,38%, wg innych autorów suma innych i nieznanych przyczyn wynosi ok. 19%. Niewielkie rozbieżności obserwacji własnych z wynikami badań innych autorów mogą wynikać z tego, że ankietowani chorzy nie zawsze potrafili określić chorobę podstawową, która była przyczyną przeszczepu, lub podawali kilka takich chorób, co może wpływać na uzyskane wyniki [15].

Średni czas od momentu wykrycia choroby podstawowej do dnia przeszczepu, wynosił u badanych pacjentów 14 lat i 10 miesięcy. Analogicznych danych w piśmiennictwie nie znaleziono. Z kolei czas oczekiwania na przeszczep na Krajowej Liście Biorców wynosił u ankietowanych pacjentów średnio 2 lata i 2 miesiące. Dane Poltransplantu podają znacznie dłuższy czas oczekiwania, wynoszący średnio 5 lat i 3 miesiące. Średni czas, jaki upłynął od dnia przeszczepu do dnia przeprowadzenia ankiety, czyli aktualny czas przeżycia przeszczepu, wynosił 5,5 roku.

Większość, tj. 98,08% pacjentów należących do obserwowanej grupy własnej, było przed przeszczepem dializowanych. Jest to najczęstsza meto-

da leczenia nerkozastępczego schyłkowej niewydolności nerek w oczekiwaniu na przeszczep [10]. Przed przeszczepem immunizowanych było 5,77% pacjentów. Były to osoby przygotowywane do przeszczepu rodzinnego lub posiadające zbyt duży poziom PRA. Dla porównania: odsetek przeszczepów rodzinnych w Polsce w 2007 r. wyniósł 3%, natomiast odsetek osób ze zbyt dużym PRA (> 80%) szacuje się na około 2% wszystkich oczekujących na przeszczep nerki [14]. Przed przeszczepem 63,46% badanej grupy pacjentów leczonych było z powodu nadciśnienia tętniczego. Natomiast terapii przeciwcukrzycowej poddanych było 8,65% pacjentów. Podobnych informacji dotyczących chorób towarzyszących u pacjentów przed przeszczepem w piśmiennictwie nie znaleziono.

Jak wynika z analizy leczenia immunosupresyjnego, w badanej grupie pacjentów najczęściej stosowanym lekiem była CsA w postaci mikroemulsji Neoral (54,81% badanej grupy). Obserwacja ta jest zgodna z wynikami badań Durlik i wsp., w których podaje się, że CsA jest obecnie najczęściej stosowanym lekiem immunosupresyjnym (stosuje ją nawet do 70% pacjentów) [89]. Tac przyjmowało 44,23% badanej grupy pacjentów (czyli ponad 2 razy więcej niż według innych autorów, gdzie odsetek ten wynosi 21%), częściej nowszy preparat Advagraf (26 pacjentów) niż starszy – Prograf (20 pacjentów). Analogicznych danych z podziałem na produkty lecznicze nie znaleziono w piśmiennictwie. Aza leczonych było 18,27% pacjentów, zwłaszcza tych, u których przeszczep przeprowadzono kilkanaście lat temu lub tych, którzy źle reagowali na MPA. Rapa i ewerolimus były stosowane u nielicznych osób, odpowiednio u 3,85% i u 1 pacjenta, rzadziej niż wskazują dane pochodzące z obserwacji innych autorów (Rapa u 5% pacjentów). MMF przyjmowało 49,04% pacjentów (dane z piśmiennictwa wskazują na 35-61%), natomiast MPS – 21,15% pacjentów. Większość pacjentów (94,23%) leczono dodatkowo Pred, mimo iż powszechnie uważa się, że GKS powinny być wycofane, gdyż ich stosowanie nie przynosi pacjentom żadnych korzyści terapeutycznych w czasie, gdy są oni jednocześnie leczeni CNI [89, 116, 117].

Stosowanie określonych leków i schematów leczniczych zależy przede wszystkim od danego ośrodka transplantacyjnego, a nawet lekarza prowadzącego. Istnieje jednak wyraźna tendencja do zastępowania w terapii CsA przez Tac [5]. Tac stosuje się częściej, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów *de novo* po przeszczepie. Świadczą o tym uzyskane wyniki badań własnych: Tac stosowany był u pacjentów młodszych (średnia wieku wynosiła 43,83 lata), mających przeszczep niedawno, natomiast CsA leczono pacjentów starszych (średnia wieku 53,72 lata), u których przeszczep wykonano kilka czy kilkanaście lat temu. Pacjenci, poddani transplantacji przed wprowadzeniem do leczenia Tac, u których w trakcie leczenia nie zaobserwowano pogorszenia ich stanu zdrowia czy też

przewlekłego odrzucania przeszczepu, a dobrze tolerujący dotychczasową terapię, mają kontynuowane podawanie CsA, a nawet Aza. W takich przypadkach zmiany preparatów nie są praktykowane. CsA zastępuje się Tac najczęściej wówczas, gdy dochodzi do pogorszenia wyników badań laboratoryjnych i pojawiają się objawy odrzucania przeszczepu, lub też w przypadku nasilenia niepożądanych działań. To samo dotyczy zamiany Aza na MMF lub MPS [92, 96].

Analizując schematy immunosupresyjne stosowane u ankietowanych pacjentów zaobserwowano, że ośrodek wrocławski preferuje schematy 3-lekowe immunoterapii. Najczęściej stosowano CsA + MMF + Pred, rzadziej CsA zastępowana była Tac, a MMF – MPS. Minimalnej niezbędnej immunosupresji, ograniczonej do monoterapii jednym lekiem, nie stosowano. Zaledwie kilku pacjentów było leczonych 2 lekami (CNI + Pred lub CNI + MMF), ale byli to pacjenci, którym trzeci lek odstawiono z powodu nasilenia niepożądanych działań. Tylko u 1 pacjenta nie stosowano żadnego CNI i był on leczony wyłącznie MMF + Pred.

Ocena samopoczucia pacjentów przed przeszczepem i po przeszczepie wykazała, że po przeszczepie uległo ono znaczącej poprawie. Średnia ocen samopoczucia pacjentów przed przeszczepem wyniosła 2,85 (samopoczucie umiarkowane), natomiast po przeszczepie 4,07 (samopoczucie dobre). Jedynie 1,92% pacjentów oceniło samopoczucie po przeszczepie jako złe, podczas gdy przed przeszczepem na złe, a nawet bardzo złe samopoczucie skarżyło się 40,38% pacjentów. Po przeszczepie samopoczucie oceniało jako dobre 62,5% pacjentów. Częste i długotrwałe leczenie dializacyjne dokuczało większości pacjentów bardziej niż niepożądane działania stosowanych po przeszczepie leków immunosupresyjnych. Poprawa jakości życia pacjentów w wyniku przeprowadzonych przeszczepów została osiągnięta.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że pacjenci leczeni Tac mają po przeszczepie lepsze samopoczucie, niż leczeni CsA. Średnia ocena samopoczucia pacjentów po przeszczepie w podgrupie leczonej Tac wyniosła 4,17 (samopoczucie dobre), natomiast w podgrupie leczonej CsA 4,00 (samopoczucie dobre). Żaden z pacjentów stosujących Tac nie ocenił samopoczucia jako złe, natomiast 3,51% pacjentów leczonych CsA deklarowało taki jego stan. Jako dobre i bardzo dobre oceniło samopoczucie po przeszczepie 91,31% pacjentów leczonych Tac i 82,45% leczonych CsA. Z przeprowadzonych badań wynika więc, że stosowanie Tac wpływa korzystniej na samopoczucie i komfort pacjentów po przeszczepie nerki, w porównaniu z CsA.

Po porównaniu samopoczucia pacjentów przed i po przeszczepie zauważono, że terapia Tac wpłynęła na większą jego poprawę (u 65,22% pacjentów) niż leczenie CsA (u 64,91% pacjentów). Różnica ta, choć niewiel-

ka, staje się wyraźniejsza, kiedy bierze się pod uwagę pogorszenie samopoczucia po przeszczepie u pacjentów leczonych Tac (6,52%) a CsA (8,77%). Wynika z tego, że stosowanie Tac nie tyle wpływa na poprawę samopoczucia pacjentów po przeszczepie, co stosowanie CsA wpływa na jego pogorszenie.

Przed przeszczepem z powodu nadciśnienia tętniczego było leczonych 63,46% badanej grupy pacjentów. Po przeszczepie istniejące nadciśnienie zmniejszyło się u 76,92% pacjentów leczonych CsA i tylko u 23,08% poddanych terapii Tac. W piśmiennictwie nie znaleziono żadnych informacji na temat działania CsA obniżającego ciśnienie tętnicze krwi. Wydaje się więc, że obniżenie nadciśnienia u tych osób wynika z właściwie dobranych i prawidłowo stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych. Tym bardziej, że obserwowane przed przeszczepem nadciśnienie zwiększyło się u ponad połowy, tj. 63,64% pacjentów leczonych CsA, a prawie dwukrotnie rzadziej u pacjentów leczonych Tac (36,36%). Może to świadczyć o tym, że niepożądanym działaniem CsA jest zwiększanie nadciśnienia dwukrotnie częściej niż w przypadku Tac. Oba leki wykazują jednak wyraźną tendencję do nasilania nadciśnienia u stosujących je pacjentów, obserwowane przed przeszczepem nadciśnienie zwiększyło się u 31,73% pacjentów badanej grupy.

U 25% chorych, którzy przed przeszczepem nie chorowali na nadciśnienie tętnicze, stwierdzono ten objaw po przeszczepie, w wyniku niepożądanego działania leków immunosupresyjnych. Połowa z tych pacjentów była leczona Tac, a druga – CsA. Zatem oba leki mają taką samą zdolność wywoływania nadciśnienia u pacjentów, którzy wcześniej nie chorowali, natomiast u pacjentów mających nadciśnienie przed przeszczepem, dwa razy większą zdolność pogłębiania nadciśnienia posiada CsA. Zgodne jest to z danymi z piśmiennictwa, gdzie stwierdza się, że nadciśnienie tętnicze częściej występuje po CsA i dotyczy 50-60% chorych. Z reguły dochodzi do zwiększenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w stopniu łagodnym i średnim. Nadciśnienie rozwija się najczęściej w ciągu kilku tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia terapii. Chorzy wymagają zatem kontroli ciśnienia tętniczego krwi oraz odpowiedniego leczenia [53, 54].

Przed przeszczepem z powodu cukrzycy było leczonych 8,65% pacjentów z badanej grupy. Po przeszczepie zachorowało na cukrzycę polekową 10,58% pacjentów, z czego 27,27% pacjentów leczonych Tac i 72,73% pacjentów stosujących CsA. CsA zatem prawie 2,5 razy częściej wywołuje u pacjentów po przeszczepie cukrzycę polekową niż Tac. Wynik ten pozostaje w sprzeczności z danymi z piśmiennictwa podającymi, iż Tac jest bardziej diabetogenny od CsA [64].

Oprócz nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, przeanalizowano również 60 innych niepożądanych działań, występujących u ankietowanej grupy pa-

cjentów po przeszczepie nerki. Dodatkowo porównano ich występowanie w zależności od stosowanego leku immunosupresyjnego. Okazało się, że 60 obserwowanych powikłań polekowych występuje u powyżej 10% pacjentów badanej grupy, czyli zgodnie z podziałem przyjętym i stosowanym w charakterystykach leków i ulotkach przyłękowych, można działania te określić jako bardzo częste ($\geq 1/10$). Tymczasem w charakterystyce leku, tylko nieliczne z nich zostały zdefiniowane jako bardzo częste. Były to: drżenia mięśniowe, bóle głowy, biegunka, nudności, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, nadciśnienie i bezsenność. Częstość występowania niepożądanych działań określana w monografiach leku i definiowana na podstawie liczby raportów złożonych przez lekarzy, nie odzwierciedla faktycznej liczby powikłań polekowych obserwowanych u chorych.

Częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich poniżej analizowanych grupach była rozpatrywana od najczęściej do najrzadziej raportowanych objawów.

Pośród niepożądanych działań występujących u $\geq 50\%$ pacjentów (zmiany nastroju, zwiększenie masy ciała, ból stawów, kończyn lub pleców, niewyraźne widzenie, przyspieszona akcja serca, mrowienie i drętwienie kończyn, ogólne osłabienie, kurcze mięśni, bóle głowy), wszystkie występowały ogółem częściej u pacjentów leczonych CsA niż Tac. Z największą średnią częstością pojawiały się: bóle stawów, kończyn lub pleców (średnia 4,05), zwiększenie masy ciała (średnia 3,73) oraz ogólne osłabienie (średnia 3,70).

Niepożądane działania obserwowane u $\geq 40\%$ pacjentów (zatrzymanie płynów w organizmie (obrzęki), zaburzenia czynności wątroby, nadmierne pocenie się, bezsenność, dzwonięcie w uszach, wzdęcia), występowały ogółem częściej u pacjentów leczonych CsA niż Tac. Tylko wypadanie włosów i drżenie mięśniowe występowało częściej u pacjentów otrzymujących Tac niż CsA. Z największą średnią częstością pojawiały się: bezsenność (średnia 3,64), nadmierne pocenie się (średnia 3,53) oraz wzdęcia (średnia 3,36).

Niepożądane działania stwierdzane u $\geq 30\%$ pacjentów (zawroty głowy, duszność, zwiększona wrażliwość na światło, zwiększenie stężenia cukru we krwi, nadmierne krwawienia, bóle brzucha, zaparcia, przyspieszenie oddechu, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych), występowały ogółem częściej u pacjentów leczonych CsA niż Tac. Tylko biegunka i kaszel pojawiały się częściej u pacjentów poddanych terapii Tac niż CsA. Z największą średnią częstością pojawiały się: przyspieszenie oddechu (średnia 3,61), zwiększenie stężenia glukozy we krwi (średnia 3,4) oraz duszności (średnia 3,49).

Niepożądane działania występujące u $\geq 20\%$ pacjentów (zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała, objawy grypopodobne, zaburzenia czynności przeszczepionego narządu, depresja, zapalenie spojówek, niestrawność, zmniejszona objętość wydalanego moczu, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, nudności, utrudnione lub bolesne oddawanie moczu, koszmary senne, zaburzona zdolność pisania, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej), występowały ogółem częściej u pacjentów leczonych CsA niż Tac. Tylko zmniejszenie stężenia wapnia i fosforu we krwi i wysypka występowały częściej u pacjentów przyjmujących Tac niż CsA. Zmniejszenie stężenia magnezu we krwi; zmniejszenie liczby krwinek białych, zwiększenie stężenia potasu we krwi i objawy lęku były obserwowane po stosowaniu obu leków u takiej samej liczby pacjentów. Z największą średnią częstością pojawiały się: zmniejszona objętość wydalanego moczu (średnia 3,36), zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała (średnia 3,03) oraz objawy lęku (średnia 3,0).

Niepożądane działania stwierdzone u $\geq 10\%$ pacjentów (gorączka, zmniejszenie apetytu, zażółcenie powłok skórnych, wymioty, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, stany splątania, zaburzenia świadomości), występowały ogółem częściej u pacjentów leczonych CsA niż Tac. Tylko trądzik, drgawki, dezorientacja, świąd, omdlenia występowały częściej u pacjentów stosujących Tac niż CsA. Omamy raportowano po stosowaniu obu leków u takiej samej liczby pacjentów. Z największą średnią częstością pojawiały się: omamy (średnia 3,16), drgawki (średnia 2,58) oraz trądzik (średnia 2,45).

Inne, niewymienione powyżej działania niepożądane, zaobserwowało więcej pacjentów leczonych CsA (33,33%) niż Tac (28,26%). Żaden z pacjentów przyjmujących CsA nie stwierdził u siebie przerostu dziąseł ani hirsutyzmu, a tylko 1 pacjent poddany terapii Tac zaobserwował pojawienie się nadmiernego owłosienia. Tymczasem według piśmiennictwa, pocyklosporynowy przerost dziąseł dotyczy 10% pacjentów, a hirsutyzm nawet 30% chorych otrzymujących CsA [96].

Podsumowując, w badanej grupie pacjentów, CsA częściej niż Tac powoduje niepożądane działania w postaci: zwiększenia istniejącego nadciśnienia, cukrzycy, zmian nastroju, zwiększenia masy ciała, bólu stawów, kończyn lub pleców, niewyraźnego widzenia, przyspieszonej akcji serca, mrowienia i drętwienia kończyn, ogólnego osłabienia, skurczów mięśni, bólu głowy, zatrzymania płynów w organizmie (obrzęków), zaburzenia czynności wątroby, nadmiernego pocenie się, bezsenności, dzwonienia w uszach, wzdęć, zawrotów głowy, duszności, zwiększonej wrażliwości na światło, zwiększenia stężenia glukozy we krwi, nadmiernego krwawienia, bólu brzucha, zaparc, przyspieszenia oddechu, zmniejszenia liczby krwinek czerwonych, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała, objawów

grypopodobnych, zaburzenia czynności przeszczepionego narządu, depresji, zapalenia spojówek, niestrawności, zmniejszonej objętość wydalanego moczu, zmniejszenia stężenia wapnia we krwi, nudności, utrudnionego lub bolesnego oddawania moczu, koszmarów sennych, zaburzonej zdolności pisania, zapalenia i owrzodzenia jamy ustnej, gorączki, zmniejszenia apetytu, zażółcenia powłok skórnych, wymiotów, zmniejszenia stężenia sodu we krwi, stanów splątania i zaburzenia świadomości.

Z kolei Tac częściej niż CsA, odpowiada za wystąpienie takich powikłań, jak: wypadanie włosów, drżenie mięśniowe, biegunka, kaszel, zmniejszenie stężenia wapnia i fosforu we krwi, wysypka, trądzik, drgawki, dezorientacja, świąd i omdlenia.

Obydwa leki tak samo często wywoływały 6 następujących niepożądanych działań: nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi, zmniejszenie liczby krwinek białych, zwiększenie stężenia potasu we krwi, objawy lęku i omamy.

Z przeprowadzonych obserwacji własnych wynika więc, że częstość występowania niepożądanych działań towarzyszących leczeniu immunosupresyjnemu jest prawie 4 razy większa u chorych leczonych CsA w porównaniu z pacjentami stosującymi Tac. Ponadto, te nieliczne powikłania polekowe, które Tac wywołuje częściej niż CsA, stanowią mniej poważne zagrożenie dla zdrowia i samopoczucia pacjentów.

Według piśmiennictwa neurotoksyczność częściej występuje wskutek stosowania Tac i manifestuje się: bólami głowy, czasem o typie migrenowym, które mogą dotyczyć 30% chorych; mrowieniami, drętwieniami, pieczeniem, uczuciem gorąca i zimna kończyn; zmęczeniem, osłabieniem percepcji, zaburzeniami pamięci i równowagi, drgawkami. Ciężką neurotoksyczność, która może być związana z małym stężeniem cholesterolu, charakteryzuje obecność zmian w istocie białej, widocznych w obrazie tomografii komputerowej lub badaniu rezonansu magnetycznego mózgu. Duże stężenie Tac we krwi może być przyczyną zaburzenia świadomości i śpiączki [5]. Z przeprowadzonych badań własnych wynika, że Tac częściej niż CsA powoduje takie objawy neurotoksyczne, jak: drżenia mięśniowe, drgawki, dezorientację i omdlenia, a równie często jak CsA wywołuje objawy lęku i omamy. Jednakże bóle i zawroty głowy w badanej grupie pacjentów częściej powodowała CsA. Natomiast, zgodnie z wynikami badań Jarewicz i wsp., Tac częściej wywoływał wypadanie włosów. W obserwacjach własnych, zaburzenia czynności wątroby występowały u 46% pacjentów, według danych innych autorów, obserwuje się wzrost aktywności transaminaz, transpeptydazy gammaglutamyłowej (GGTP) i stężenia bilirubiny u 5% chorych, częściej po CsA niż Tac. Hyperkaliemia i hypomagnezemia, zgodnie z informacjami z piśmiennictwa, były stwierdzane równie często po obu lekach. Natomiast, objawy niepożądane dotyczące przewodzenia po-

karmowego (nudności, wymioty, wzdęcia, zaparcia), były raportowane częściej po CsA, zatem dane te są odmienne od wyników badań przeprowadzonych przez innych autorów. Jedynie biegunka występowała częściej po Tac [126].

Przeanalizowano również charakterystykę chorób towarzyszących, obserwowanych w badanej grupie pacjentów po przeszczepie nerki. Najczęstszą z nich było nadciśnienie tętnicze (u 75,96% pacjentów). U 19,23% pacjentów występowała cukrzyca, u 18,27% – zaćma, a u 8,65% – miażdżyca. CsA w skojarzeniu z GKS może powodować zaburzenia parametrów gospodarki lipidowej. Jarewicz i wsp. stwierdzili obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego po odstawieniu GKS. Inni autorzy zaobserwowali również, że u pacjentów leczonych Tac w porównaniu z CsA występuje mniej nasiloną hiperlipidemia, zaś frakcja LDL (niskocząsteczkowa frakcja lipoprotein) jest mniej podatna na oksydacyjną modyfikację. Hiperlipidemia występuje przede wszystkim po CsA, podobnie jak nadciśnienie tętnicze [126].

W związku z bardzo częstą obserwacją nadciśnienia w tej grupie pacjentów, można spodziewać się występowania u nich niepożądanych interakcji inhibitorów CNI z lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze krwi, a także różnymi lekami stosowanymi u pacjentów po przeszczepie, z powodu wielu innych chorób towarzyszących. W związku z tym sprawdzono, jakiej dodatkowej farmakoterapii byli poddawani pacjenci w badanej grupie, oraz czy nie występują interakcje pomiędzy lekami. Nadciśnienie tętnicze u pacjentów stosujących Tac lub CsA, leczono za pomocą blokerów kanału wapniowego lub inhibitorów konwertazy angiotensyny. Nie stosowano u tych pacjentów werapamilu, diltiazemu, nifedypiny oraz nikardypiny, gdyż leki te hamując metabolizm leku immunosupresyjnego, powodują nasilenie jego podstawowego działania oraz powikłań. Jednak, pomimo tego 5 pacjentów otrzymywało werapamil (Staveran), a 1 pacjent – nifedypinę (Cordafen). Farmakoterapia przeciwnadciśnieniowa nitrendypiną, β -blokerami (propranololem, metoprololem, bisoprololem), inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz antagonistami angiotensyny II u pozostałych pacjentów z badanej grupy nie powodowała interakcji z Tac/CsA. U pacjentów leczonych Tac nie powinno się stosować inhibitorów pompy protonowej, które hamując jego metabolizm, mogą powodować wystąpienie niepożądanych objawów. 6 pacjentom podawano inhibitory pompy protonowej. Innych połączeń lekowych mogących powodować interakcje z Tac i CsA w badanej grupie pacjentów nie zaobserwowano. U pacjentów po przeszczepie powszechna jest politerapia, której często nie da się uniknąć.

Analizowano stosowanie przez chorych z badanej grupy używek w postaci alkoholu i palenia papierosów. Okazało się, że 11,54% pacjentów mia-

ło okazjonalną styczeńność z niewielkimi ilościami alkoholu, a 7,7% z papierosami. Nikt z badanych pacjentów nie pije i nie pali nałogowo. Żaden z nich nie zauważył niepokojących objawów podczas palenia tytoniu. W związku z powyższym można stwierdzić, iż obserwowani pacjenci są świadomi zagrożeń związanych ze stosowaniem powyższych używek.

Jak wynika z przeprowadzonych badań, pacjenci byli umiarkowanie zadowoleni ze skuteczności stosowanych u nich leków immunosupresyjnych (średnia ocena 3,93). Jedynie nieco słabiej ocenili skuteczność Tac (średnia ocen 3,89), niż CsA (średnia ocena 3,96). Różnica ta jest bardzo niewielka i wynika zapewne z tego, że 1 pacjent ocenił skuteczność Tac jako złą, natomiast żaden pacjent nie ocenił w ten sposób CsA. Skuteczność bardzo dobrą przyznało Tac 26,09% pacjentów, a CsA 22,81% pacjentów.

Z analizy samopoczucia pacjentów w ciągu ostatniego miesiąca wynika, że pacjenci leczeni Tac mieli w ciągu ostatniego miesiąca lepsze samopoczucie, niż pacjenci leczeni CsA. Średnia ocena samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca wyniosła 3,80 (samopoczucie umiarkowane) dla pacjentów leczonych Tac i 3,68 (również samopoczucie umiarkowane) dla pacjentów poddanych terapii CsA. Porównując te wyniki z omówioną wcześniej oceną samopoczucia po przeszczepie (gdzie średnia ocen samopoczucia pacjentów w podgrupie leczonej Tac wyniosła 4,17 (samopoczucie dobre), natomiast w podgrupie leczonej CsA 4,00 (również samopoczucie dobre) można stwierdzić, że bezpośrednio po przeszczepie pacjenci czuli się lepiej niż obecnie (w dniu przeprowadzenia badania), gdy znajdują się średnio 5,5 roku po przeszczepie. Jest to dość zaskakujący wynik, biorąc pod uwagę, że leczenie immunosupresyjne ma poprawiać, a nie pogarszać komfort życia pacjentów. Bezpośrednio po przeszczepie dializowani wcześniej przez wiele lat pacjenci odczuli nagłą poprawę samopoczucia (stąd lepsza ocena), a w chwili obecnej, długo po przeszczepie, odczuwają niepożądane działania stosowanych leków immunosupresyjnych (stąd gorsza ocena samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca).

Z analizy dobowych dawek Tac wynika, że mieszczą się one w przedziale: 0,5-8 mg/dobę, średnia dawka wyniosła 3,91 mg/dobę. Dla CsA dawki dobowe zawierały się w przedziale: 50-400 mg/dobę, średnia dawka wyniosła 153,68 mg/dobę. Stężenie Tac w pełnej krwi wyniosło średnio 6,74 ng/ml; czyli mieściło się w zakresie terapeutycznym (5-20 ng/ml). Poniżej zakresu terapeutycznego obserwowano wartości stężeń Tac u 5 pacjentów: (3,2; 4,1; 4,6; 4,9; 4,9 ng/ml). W celu optymalizacji terapii, należy zwiększyć u nich dawkę dobową Tac, aby nie doprowadzić do odrzucenia przeszczepu. Natomiast stężenie CsA w pełnej krwi miało średnią wartość 140,35 ng/ml; czyli również było w zakresie terapeutycznym (100-400 ng/ml). U wszystkich pacjentów leczonych CsA stężenia mieściły się w zakresie terapeutycznym.

Analiza wartości stężenia kreatyniny w surowicy krwi badanych pacjentów wykazała, że w grupie pacjentów leczonych Tac parametr ten przyjął średnią wartość 1,60 mg/dl i był mniejszy niż u pacjentów poddanych terapii CsA (1,62 mg/dl). Więcej pacjentów otrzymujących Tac miało wartości prawidłowe stężenia kreatyniny (34,78% badanych), w porównaniu z pacjentami leczonymi CsA (31,58% badanych). Wartości prawidłowe zostały przekroczone u 65,22% pacjentów leczonych Tac i u 68,42% – CsA. W przypadku obu leków były to znacznie podwyższone wartości. Inni autorzy podają, że zwiększenie stężenia kreatyniny dotyczy tylko 5% pacjentów leczonych Tac. Według nich lek ten wpływa więc mniej niekorzystnie na ten parametr czynności nerek niż CsA [126].

Wartość przesączania kłębuszkowego była prawidłowa u 28,26% pacjentów leczonych Tac i 15,60% pacjentów przyjmujących CsA. U pozostałych osób EGFR było w różnym stopniu obniżone, u 1 pacjenta otrzymującego CsA wystąpiła niewydolność nerek (EGFR < 15ml/min/1,73 m²). Przesączanie kłębuszkowe u pacjentów leczonych Tac wyniosło średnio 48,24, a CsA – 44,16. Wynika z tego, że terapia Tac pozwala na osiągnięcie bardziej prawidłowych wartości tego parametru.

Jeszcze wyraźniej zaznaczoną większą nefrotoksyczność CsA niż Tac obrazują wartości klirensu kreatyniny, który był obniżony u 100% pacjentów stosujących CsA, a u 93,48% pacjentów leczonych Tac. Klirens kreatyniny u pacjentów leczonych Tac wyniósł średnio 53,93 ml/min, natomiast u leczonych CsA 48,04 ml/min.

Na podstawie analizy powyższych 3 parametrów oceniających czynność nerek, jak również większej częstości zaburzeń czynności przeszczepionej nerki obserwowanej u pacjentów otrzymujących CsA (zmniejszonej objętości wydalanego przez nich moczu oraz utrudnionej lub bolesnej mikcji) wynika, że nefrotoksyczność CsA jest większa niż Tac. Najczęściej jest ona wynikiem niekontrolowanego wzrostu stężenia leku we krwi. Występuje wówczas ostra forma nefrotoksyczności, która jest potencjalnie odwracalna po zmniejszeniu dawki. Mechanizm tego uszkodzenia polega na skurczu tętniczek doprowadzających, co powoduje redukcję przepływu nerkowego, obniża filtrację kłębkową i nasila retencję sodu. Przewlekła nefrotoksyczność związana jest z nieodwracalnymi zmianami strukturalnymi, spowodowanymi przewlekłym niedokrwieniem i bezpośrednim toksycznym działaniem leku na miąższ nerek. Leczenie polega na jak najszybszej redukcji dawki lub zamianie na inny lek immunosupresyjny [50].

Porównując Tac i CsA stwierdzono, że ten ostatni lek częściej wywołuje niepożądane działania w badanej grupie pacjentów, przez co oni oceniają gorzej swoje samopoczucie. Tac pod tym względem wypada lepiej. Niestety, nie ma dużych, randomizowanych, wielośrodkowych badań potwierdzających większą skuteczność Tac w porównaniu do CsA w leczeniu cho-

rych po przeszczepach. Dlatego wybór rodzaju CNI zależy od obserwowanych niepożądanych działań czy preferencji danego ośrodka.

Dotychczasowe badania potwierdzają jedynie mniejszą liczbę epizodów ostrego odrzucania po leczeniu przy użyciu Tac, w porównaniu do terapii CsA. Częstość występowania zakażeń była podobna we wszystkich grupach, a wskaźnik przeżycia znacznie wyższy wśród leczonych Tac (1- i 3-letni czas przeżycia odpowiednio 93% i 71%) w porównaniu do leczonych CsA. Międzynarodowe, retrospektywne badanie potwierdziło znacząco stabilizację lub poprawę wartości badań czynnościowych po zamianie CsA na Tac. Nie obserwowano również zwiększenia częstości powikłań po wprowadzeniu Tac w miejsce CsA. Jak wykazały wieloośrodkowe badania, zastosowanie Neoralu (nowszej postaci CsA w formie mikroemulsji) w sposób znaczący zmniejszyło ryzyko ostrego odrzucania w porównaniu z Sandimmunem. Jednak na podstawie porównania Neoralu z Tac, opartego na randomizowanych 12-miesięcznych badaniach, obejmujących 606 dorosłych biorców leczonych dodatkowo Aza i GKS, stwierdzono przewagę Tac, który zmniejszał ryzyko zgonu, konieczności retransplantacji oraz ostrego odrzucania. Podobne obserwacje u dzieci potwierdziły mniejszą częstość epizodów ostrego, w tym sterydoopornego odrzucania w trakcie terapii Tac w porównaniu z Neoralem. Tac był znacznie skuteczniejszy niż mikroemulsja CsA w zapobieganiu ostremu odrzucaniu przeszczepu nerki. Długotrwała czynność przeszczepionego narządu i wskaźniki przeżycia są lepsze w grupie pacjentów otrzymujących ten lek. Wykazano mniejszą roczną śmiertelność i rzadsze występowanie utraty przeszczepu oraz ostrego, w tym sterydoopornego odrzucania u chorych leczonych Tac. Od wielu lat obserwuje się wzrost częstości zastosowania Tac w porównaniu z CsA u chorych *denovo*. Odsetek chorych wypisywanych po przeszczepieniu i otrzymujących Tac w ramach terapii podtrzymującej wzrósł z 48% w 1995 roku do 89% w 2004 roku, natomiast w tym samym czasie spadło zastosowanie CsA z 47% do 8%. Według danych najlepsze przeżycie przeszczepu i biorcy związane było z podawaniem wypisywanemu po transplantacji pacjentowi Tac + MMF + GKS w porównaniu z Tac + GKS. Pod względem ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania protokół CsA + MMF + GKS dorównywał Tac + GKS (odpowiednio: 34,8% i 34,4% po 4 latach obserwacji), a oba ustępowały protokołowi Tac + MMF + GKS (29%) [91, 93, 94]. Jednak przeprowadzenie retrospektywnych badań dotyczących czasu przeżycia przeszczepu w grupie badanych pacjentów celem weryfikacji danych z piśmiennictwa, nie było z oczywistych powodów możliwe w warunkach wykonywania niniejszej pracy. Można jedynie stwierdzić, iż skoro badani pacjenci znajdowali się w chwili przeprowadzania ankiety średnio 5,5 roku po przeszczepie, to 5-letni czas przeżycia wyniósł u nich 100%.

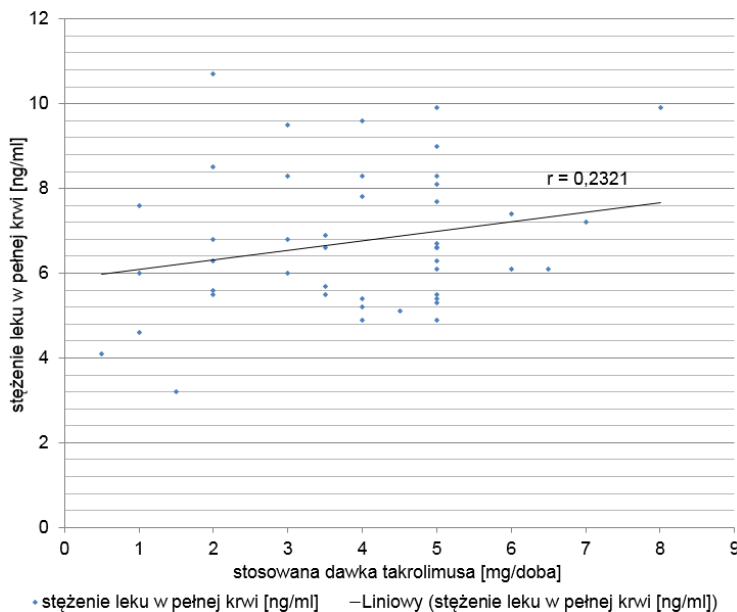
Po przeprowadzeniu analizy korelacji pomiędzy badanymi zmiennymi (stosowaną dawką leku, jego stężeniem w pełnej krwi, stężeniem kreatyniny w surowicy, przesączaniem kłębuszkowym, klirensem kreatyniny, czasem od przeszczepu do dnia realizacji ankiety oraz częstością działań niepożądanych występujących u $\geq 50\%$ pacjentów), zarówno u pacjentów leczonych Tac jak i CsA, zaobserwowano występowanie bardzo wysokiej korelacji między przesączaniem kłębuszkowym EGFR a stężeniem kreatyniny w surowicy (korelacja ujemna); między klirensem kreatyniny a stężeniem kreatyniny w surowicy (korelacja ujemna); oraz między klirensem kreatyniny a przesączaniem kłębuszkowym EGFR (korelacja dodatnia). Wynik ten był możliwy do przewidzenia, ponieważ parametry te są od siebie zależne. W miarę zwiększania stężenia kreatyniny, zmniejsza się EGFR oraz klirens kreatyniny. Obserwowana korelacja nie była jednak pełna (tzn. współczynnik „r” nie wyniósł 1). Rozbieżność ta może wynikać z pewnego stopnia przybliżeń matematycznych wzorów stosowanych do obliczania EGFR oraz klirensu kreatyniny oraz czułości metod pomiarowych. Niestety dokładniejsze metody oceny przesączania kłębuszkowego wymagają dobowej zbiórki moczu u pacjenta, dlatego są rzadko stosowane, podobnie jak obciążająca pacjentów metoda oceny czynności nerek z zastosowaniem koktajlu substancji wskaźnikowych według Gross.

Ponadto, u pacjentów leczonych Tac, wysoką korelację zaobserwowano w przypadku 4 par zmiennych (między częstością występowania niewyraźnego widzenia a częstością występowania bólu stawów, kończyn i pleców; między częstością występowania przyspieszonej akcji serca a częstością występowania bólu stawów, kończyn i pleców; między częstością występowania mrowienia i drętwienia kończyn a częstością występowania przyspieszonej akcji serca; między częstością występowania ogólnego osłabienia a częstością występowania zwiększonego ciśnienia tętniczego krwi). Są to korelacje dodatnie, co można tłumaczyć w ten sposób, że wśród działań niepożądanych Tac u pacjentów w badanej grupie częstość występowania bólu stawów, kończyn i pleców była zgodna z częstością występowania niewyraźnego widzenia i przyspieszonej akcji serca; częstość występowania przyspieszonej akcji serca z częstością występowania mrowienia i drętwienia kończyn; natomiast częstość występowania ogólnego osłabienia z częstością występowania zwiększonego ciśnienia tętniczego krwi.

U pacjentów leczonych CsA zaobserwowano więcej wysokich korelacji pomiędzy poszczególnymi powikłaniami polekowymi niż w przypadku Tac, co może świadczyć o tym, że CsA bardziej niekorzystnie wpływa na organizm chorego niż Tac.

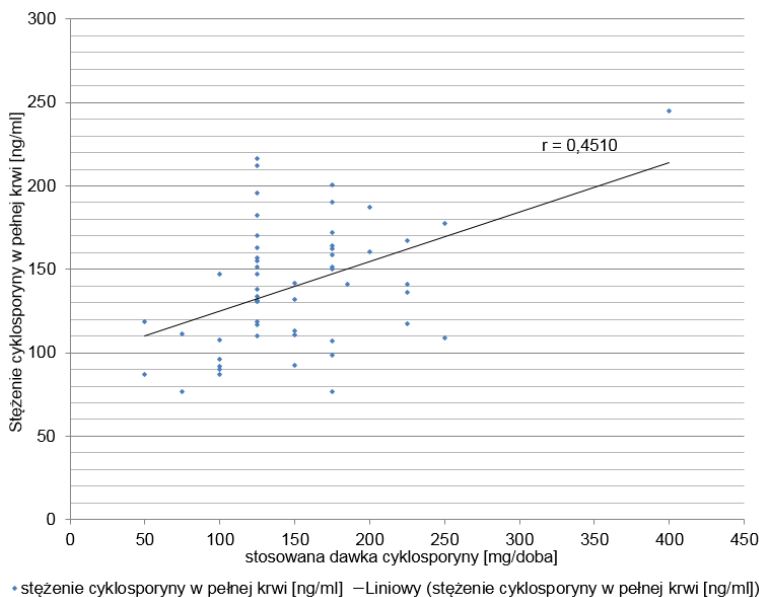
Pozostałe pary zmiennych korelowały ze sobą w sposób przeciętny, słaby lub nikły. Słabą korelację dodatnią zaobserwowano między stosowaną

dobową dawką Tac a jego stężeniem we krwi chorych ($r = 0,23$), natomiast w przypadku CsA była to korelacja przeciętna dodatnia ($r = 0,45$). Korelacje pomiędzy stosowaną u pacjentów dawką a stężeniem leku we krwi, przedstawiono na rysunku 19 (dla Tac) i rysunku 20 (dla CsA).



Rysunek 19. Korelacja pomiędzy stosowaną dobową dawką takrolimusa a stężeniem tego leku w organizmie

Z powyższych korelacji pomiędzy dawkami a stężeniami leków immunosupresyjnych wynika, że wraz ze zwiększeniem dawki dobowej zwiększa się stężenie leku we krwi. Jednakże zależność ta nie ma charakteru liniowego. W związku z tym, konieczne jest stosowanie kilku metod optymalizacji terapii lekami immunosupresyjnymi u pacjentów po przeszczepie nerki. Wykorzystuje się takie parametry, jak: wielkość pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku we krwi (AUC) oraz wartości stężeń leku, oznaczone po dwóch godzinach od jego podania (C_2) i przed zastosowaniem kolejnej dawki (C_0). Oprócz tradycyjnej terapii monitorowanej stężeniami leku w płynach organizmu, podejmowane są próby wykorzystania genetycznie uwarunkowanego metabolizmu leków w przewidywaniu ich losów i na podstawie oznaczenia genotypu i fenotypu chorego ustaleniu dawkowania leku na początku terapii [113].



Rysunek 20. Korelacja pomiędzy stosowaną dobową dawką cyklosporyny a stężeniem tego leku w organizmie

Przeciętna korelacja ujemna ($r = -0,38$) wystąpiła pomiędzy stosowaną dawką Tac a czasem, jaki upłynął od dnia przeszczepu do dnia przeprowadzenia ankiety, dla CsA jest to korelacja słaba ($r = -0,28$). Oznacza to, że im dłuższy czas upłynął od przeszczepu, tym teoretycznie mniejszą dawkę leku pacjent przyjmuje. Wynika to z zasady immunosupresji, że większe dawki CNI stosuje się w pierwszym roku po transplantacji, a mniejsze w okresie późniejszym oraz w zależności od jednoczesnej terapii innymi lekami immunosupresyjnymi. Jednak dawki dobierane są indywidualnie i nie jest regułą, że są one stopniowo zmniejszane, zwłaszcza gdy u pacjenta pojawiają się objawy odrzucania przeszczepu. Wówczas dawki leków mogą zostać znacznie zwiększone. Stąd korelacja pomiędzy dawką a czasem od momentu przeszczepu nie jest zależnością liniową.

Korelacje słabe i nikłe obserwowano pomiędzy stężeniem Tac/CsA a częstością występowania niepożądanych działań w badanej grupie chorych. Stwierdzono zwiększenie częstości powikłań polekowych wraz ze zwiększeniem stężenia leku we krwi, jednak zależność ta nie posiadała charakteru funkcji liniowej. Wystąpiły również słabe i nikłe korelacje pomiędzy stężeniem Tac/CsA a stopniem polekowego uszkodzenia nerek. Wykazano pogorszenie parametrów czynności nerek w miarę zwiększenia stężenia leku we krwi, jednak zależność ta również nie miała charakteru liniowego. Korelacja pomiędzy czasem od momentu przeszczepu a występowaniem niepożądanych działań leków immunosupresyjnych była także słaba i nikła. Obserwowano zmniejszenie częstości występowania więk-

szości (nie wszystkich) niepożądanych działań obu leków wraz z wydłużeniem czasu od momentu przeszczepu. Można stwierdzić, że najczęściej powikłań polekowych obserwuje się na początku stosowania terapii immunosupresyjnej, a z upływem czasu ich liczba zmniejsza się. Przyczyną może być optymalizacja dawkowania w oparciu o indywidualny dobór terapii na podstawie między innymi pomiaru stężeń leków w płynach organizmu. Korelacje słabe i nikłe występują również pomiędzy czasem od momentu przeszczepu a stopniem polekowego uszkodzenia nerek. Zaobserwowano pogorszenie parametrów czynności nerek wraz z wydłużeniem czasu od momentu przeszczepu, jednak zależność ta również nie miała charakteru liniowego.

3.5. Podsumowanie wyników

Optymalizacja terapii Tac u chorych po przeszczepie nerki powinna obejmować:

1. Ustalanie dobowych dawek Tac w oparciu o jego stężenie we krwi pacjenta w taki sposób, aby mieściło się ono w zakresie terapeutycznym 5-20 ng/ml, a jednocześnie stanowiło najmniejsze skuteczne stężenie dla danego pacjenta. Ponieważ nie istnieje pełna korelacja między dawką a stężeniem, modyfikuje się leczenie na podstawie różnych modeli farmakokinetycznych, wykorzystując parametry, takie jak: pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku we krwi (AUC) oraz pomiar stężenia leku po dwóch godzinach od podania leku C_2 i przed podaniem kolejnej dawki C_0 .
2. Ustalanie schematu immunosupresyjnego w taki sposób, aby docelowo stanowił on monoterapię jednym lekiem, co zmniejsza ryzyko występowania niepożądanych działań leków. Łączne stosowanie kilku substancji leczniczych często nie przynosi dodatkowych korzyści pacjentowi (np. GKS stosowane razem z CNI), a może sprzyjać pojawianiu się kolejnych powikłań. Z obserwacji własnych wynikało, że niektóre z nich korelują ze sobą i występują jednocześnie.
3. Zmniejszanie dawek leków w przypadku stosowania schematu 3-lekowego, aby w miarę upływu czasu od przeszczepu były one coraz mniejsze, aż do całkowitego wyłączenia np. GKS. Dzięki temu u pacjentów nastąpi zmniejszenie liczby niepożądanych działań leków immunosupresyjnych.
4. Dobieranie immunoterapii w kontekście całości obrazu klinicznego pacjenta, m.in. z uwzględnieniem parametrów czynności nerek, gdyż im większe są stosowane dawki leków immunosupresyjnych, tym bardziej ulegają pogorszeniu wyniki badań laboratoryjnych.

5. Zastępowanie CsA przez Tac, gdyż wywołuje on rzadziej i prawie 4 razy mniej działań niepożądanych, a u pacjentów leczonych Tac obserwuje się lepsze wyniki badań laboratoryjnych, co wpływa korzystnie na ich samopoczucie.
6. Stosowanie ścisłych schematów leczenia w oparciu o wytyczne międzynarodowe, monitorowanie niepożądanych działań leków immunosupresyjnych oraz modyfikowanie dawek na podstawie wartości parametrów farmakokinetycznych. Celem uzupełnienia tradycyjnej terapii monitorowanej stężeniem leku w organizmie, powinno być dążenie do ustalania profilu farmakogenetycznego pacjentów, który ułatwiłby dobieranie leków i dawek dla indywidualnych osób.
7. Leczenie już istniejących chorób towarzyszących i powikłań polekowych oraz zapobieganie pojawianiu się nowych.
8. Unikanie polifarmakoterapii w związku z leczeniem chorób współistniejących oraz nie stosowanie produktów leczniczych, mogących powodować niepożądane interakcje z lekami immunosupresyjnymi.
9. Przeprowadzenie szerszych badań dotyczących niepożądanych działań Tac (w oparciu o obserwacje własne ustalono, iż o wiele więcej niepożądanych działań występuje bardzo często, niż zostało to podane w charakterystyce leku). Na podstawie uzyskanych w niniejszej pracy wyników można stwierdzić, że przeprowadzona wśród pacjentów ankieta oceniająca niepożądane działania leków immunosupresyjnych, jest bardzo dobrym narzędziem do weryfikacji leczenia, jednak z drugiej strony pozostaje ona subiektywną oceną chorego.

3.6. Wnioski

1. Z przeprowadzonej w niniejszej pracy wieloaspektowej analizy danych klinicznych chorych po przeszczepie nerki wynika, iż Tac odpowiada za występowanie mniejszej liczby działań niepożądanych, charakteryzuje się mniejszą toksycznością niż CsA. Częstość obserwowanych niepożądanych działań towarzyszących leczeniu immunosupresyjnemu jest prawie 4 razy większa u chorych otrzymujących CsA w porównaniu z pacjentami stosującymi Tac. Ponadto, porównując uzyskane wyniki z częstością powikłań, określaną w charakterystykach produktów leczniczych leków immunosupresyjnych stwierdzono, że spośród ponad 60 badanych działań niepożądanych, wszystkie występowały u pacjentów z częstością powyżej $\geq 1/10$, natomiast taka częstość jest określona w charakterystykach produktów leczniczych leków immunosupresyjnych jedynie dla 10 powikłań polekowych.

2. Analiza wartości biochemicznych badań laboratoryjnych oceniających czynność nerek u chorych po przeszczepie tego narządu wykazała, że pacjenci leczeni Tac uzyskują lepsze wyniki badań czynnościowych nerek w porównaniu z pacjentami poddanymi terapii CsA.
3. U chorych po przeszczepie nerki poddanych terapii lekami immunosupresyjnymi oraz innymi substancjami leczniczymi stosowanymi w przebiegu chorób towarzyszących, istnieje znaczne potencjalne ryzyko wystąpienia niepożądanych interakcji (kilku pacjentów stosowało werapamil, nifedypinę oraz inhibitory pompy protonowej).
4. Ocena jakości życia i zadowolenia z terapii badanych chorych po przeszczepie nerki wykazała, że jest ona wyższa w przypadku leczenia Tac niż CsA. Pacjenci stosujący Tac deklarowali lepsze samopoczucie niż otrzymujący CsA.
5. Na podstawie przeprowadzonej w niniejszej pracy analizy korelacji badanych zmiennych ustalono, że istnieje konieczność wykorzystania pomiarów stężeń Tac i CsA w pełnej krwi, dla optymalizacji leczenia chorych po przeszczepie nerki. Uzasadnieniem jest istnienie zaobserwowanych zależności pomiędzy:
 - a) stosowaną dobową dawką Tac i CsA a stężeniem tych leków w organizmach badanych pacjentów po przeszczepie nerki (obserwowano zwiększenie stężenia leku we krwi wraz ze zwiększeniem stosowanej dawki, jednak zależność ta jest niepełna i nie posiada charakteru funkcji liniowej, umożliwiając np. obliczenie przewidywanego stężenia po zastosowaniu określonej dawki leku);
 - b) stężeniem Tac i CsA w organizmie a częstością występowania niepożądanych działań u badanych chorych po przeszczepie nerki (obserwowano zwiększenie częstości występowania niepożądanych działań wraz ze zwiększeniem stężenia leku we krwi, jednak zależność ta jest słaba i nikła, więc nie posiada charakteru wprost proporcjonalnej zależności);
 - c) stężeniem Tac i CsA w organizmie a stopniem polekowego uszkodzenia nerek, którego miernikiem były: stężenie kreatyniny w surowicy, wartość przesączania kłębuszkowego EFGR oraz klirensu kreatyniny (u badanych pacjentów po przeszczepie nerki obserwowano pogorszenie wyników badań laboratoryjnych wraz ze zwiększeniem stężenia leku we krwi, jednak zależność ta jest słaba i nikła, więc nie posiada charakteru funkcji liniowej).

4. Piśmiennictwo

- [1] Orłowski B., Zbróg Z., Wierzbicka D.: *Rola lekarza rodzinnego w leczeniu immunosupresyjnym po zabiegu przeszczepienia nerki*. Acta Clin. Morphol., 2006, 9, 2, 38-43.
- [2] Durlik M.: *Postępy w nefrologii. Przeszczepianie nerek*. Med. Prakt., 2003, 1, 163-171.
- [3] Bączkowska T., Durlik M.: *Leki immunosupresyjne w transplantologii*. Pol. Arch. Med. Wewn., 2004, Zeszyt Specjalny, 99-120.
- [4] Kolpak S., Mehler P.: *Medyczne aspekty leczenia chorych po przeszczepieniu nerek*. Med. Dypl., 2002, 11, 1, 141-148.
- [5] Matych J., Skrzypek A.: *Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki*. Prz. Urol., 2003, 2, 33-38.
- [6] *Polski portal transplantacyjny*: <http://www.skladak.jaw.pl> (accessed: 23 January 2009).
- [7] Jakóbsiak M.: *Immunologia*, PWN, Warszawa 1996.
- [8] Boratyńska M.: *Rola odpowiedzi immunologicznej w przewlekłym odrzucaniu przeszczepu*. Post. Hig. Med. Dośw., 2003, 57, 4, 405-424.
- [9] *TransplantRejectionTherapy*: http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_2004_Groups/Group04/Molecular_mechanism.htm(accessed: 23 January 2009).
- [10] Kreijveld E., Hilbrands L.B., Van Berkel Y., Joosten I., Allebes W.: *The Presence of Donor-Specific Human Leukocyte Antigen Antibodies Does Not Preclude Successful Withdrawal of Tacrolimus in Stable Renal Transplant Recipients*. Transplant., 2007, 84, 1092-1096.
- [11] Gozdowska J.: *Przygotowanie i przeszczepienie nerki u pacjenta wysoko immunizowanego*. Forum Nefrol., 2008, 1, 3, 147-151.
- [12] <http://www.medscape.com/transplantationhome> (accessed: 23 January 2009).
- [13] *Specjalistyczny medyczny portal internetowy Medycyna Praktyczna*: <http://www.mp.pl> (accessed: 23 January 2009).
- [14] Bratkowska A., Bratkowski M., Kaczmarek M.: *Czy możliwa jest rezygnacja z badania cross-match przed przeszczepem nerki u pacjentów z regularnie monitorowanym poziomem PRA (panel reactive antibody)? Próba odpowiedzi na podstawie własnych obserwacji*. Acta Clin. Morphol., 2006, 9, 2, 26-31.
- [15] Rutkowski B., Król E.: *Dializoterapia w praktyce lekarskiej*, wyd. 3, Gdańsk 2004.
- [16] Czekalski S.: *Diagnostyka i terapia w nefrologii – wytyczne i zalecenia*. Przew. Lek., 2007, 3, 70-78.
- [17] Dębska-Ślizień A., Rutkowski B.: *Przeszczepianie nerek u osób w podeszłym wieku*. Forum Nefrol., 2008, 1, 2, 70-78.
- [18] Nowicki M.: *Metody wykrywania i oceny postępu przewlekłej choroby nerek*. Choroby Serca i Naczyń, 2007, 4, 3, 137-141.
- [19] Dziewanowski K., Czajkowski Z., Kopeć E., Śluzar T.: *Doszczepiać nerkę czy nie odszczepiać? Oto jest pytanie*. Nefrol. Dial. Pol., 2006, 10, 123-124.

- [20] Serwer biotechnologiczny: <http://www.bioinfo.mol.uj.edu.pl/articles> (accessed: 23 January 2009).
- [21] Antoszkiewicz K., Czerwiński J., Malanowski P.: *Pobieranie i przeszczepianie narządów w Polsce w 2007 r.* Poltransplant – biuletyn informacyjny, 2008, 1 (16).
- [22] Pszenny A., Czerwiński J.: *Krajowy rejestr przeszczepień.* Poltransplant – biuletyn informacyjny, 2008, 1 (16).
- [23] Słojewska A.: *W Europie brakuje organów.* Rzeczpospolita, 31.05.2007.
- [24] Rowiński W., Durlik M., Grenda R., Lao M., Kaliciński P., Klinger M., Pączek L., Więcek A., Zembala M.: *Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu.* Internet: http://www.poltr.nazwa.pl/nowy_poltr (accessed: 21 January 2009).
- [25] Korecka A., Korczak-Kowalska G.: *Rola apoptozy w odpowiedzi na przeszczep allogeniczny – tolerancja i odrzucanie przeszczepu.* Post. Biol. Komórki, 2005, 32, 511-520.
- [26] *Bezpieczeństwo stosowania preparatu Prograf. Monografia produktu.* Gardiner-Caldwell Communications Ltd, London 2000, Fujisawa Lim.
- [27] Jusko W. J., Thomson A.W., Fung J.: *Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506).* Ther. Drug Monit., 1995, 17, 606-614.
- [28] Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewska A.: *Leki współczesnej terapii.* Wydawnictwo Split Trading, Warszawa 2009.
- [29] Dumont F.J.: *FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function.* Curr. Med. Chem., 2000, 7, 731-748.
- [30] Dorizzi R., Cocco C., Rizzotti P.: *Tacrolimus assays; new tools for new tests and for old problems.* Clin. Chim. Acta, 2008, 387, 177-178.
- [31] McCall E., et al.: *Effects of FK-506 on contraction and Ca²⁺ transients in rat cardiac myocytes.* Circ. Res., 1996, 79, 1110-1121.
- [32] Rokaw M.D., et al.: *FK-506 and rapamycin but not cyclosporin inhibit aldosterone-stimulated sodium transport in A6 cells.* Am. J. Physiol., 1996, 271, 194-202.
- [33] Kino T., Hatanaka H., Hashimoto M., Nishiyama M., Goto T., Okuhara M., Kohsaka M., Aoki H., Imanaka H.: *FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics.* J. Antibiot. (Tokyo), 1987, 40, 9, 1249-1255.
- [34] Siekierka J.J., Hung S.H., Poe M., Lin C.S., Sigal N.H.: *A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK-506 has peptidyl-prolylisomerase activity but is distinct from cyclophilin.* Nature, 1989, 341, 755.
- [35] Balbach J., Schmid F.X.: *Mechanisms of Protein Folding.* Oxford University Press, Oxford, 2000.
- [36] Liu J., Farmer J., Lane W., Friedman J., Weissman I., Schreiber S.: *Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes.* Cell., 1991, 66, 4, 807-815.
- [37] Długosz A., Średnicka D., Boratyński J.: *Wpływ takrolimusu na stres oksydacyjny i procesy wolnorodnikowe.* Postępy Hig. Med. Dośw., 2007, 61, 466-471.
- [38] Bolin P., Shihab F.S., Mulloy L., Henning A., Gao J., Bartucci M., Holman J, First M.R.: *Optimizing Tacrolimus Therapy in the Maintenance of Renal Allografts: 12-Month Results.* Transplant., 2008, 86, 88-95.
- [39] Op den Buijsch R., Christiaans M., Stolk L., De Vries J., Cheung C., Undree N.A., Van Hooff J., Van Dieijen-Visser M., Bekers O.: *Tacrolimus pharmacokinetics and pharmacogenetics: influence of adenosine triphosphate-binding cassette B1 (ABCB1) and cytochrome (CYP) 3A polymorphisms.* Fundam. Clin. Pharmacol., 2007, 21, 427-435.

- [40] Petan J., Undre N., First M.R., Saito K., Ohara T., Iwabe O., Mimura H., Suzuki M., Kitamura S.: *Physiochemical Properties of Generic Formulations of Tacrolimus in Mexico*. *Transplant. Proc.*, 2008, 40, 1439-1442.
- [41] Undre N.A.: *Takrolimus – najważniejsze informacje farmakokinetyczne*. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2002, 6, 4, 240.
- [42] Orzechowska-Juzwenko K.: *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006.
- [43] Loh P.T., Lou H.X., Zhao Y., Chin Y.M., Vathsala A.: *Significant Impact of Gene Polymorphisms on Tacrolimus But Not Cyclosporine Dosing in Asian Renal Transplant Recipients*. *Transplant. Proc.*, 2008, 40, 1690-1695.
- [44] Anglicheau D., Legendre C., Thervet E.: *Pharmacogenetics of Tacrolimus and Sirolimus in Renal Transplant Patients: From Retrospective Analyses to Prospective Studies*. *Transplant. Proc.*, 2007, 39, 2142-2144.
- [45] Burton M.E., Shaw L.M., Schentag J.J., Evans W.E.: *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Williams & Wilkins, Lippincott, Philadelphia 2006.
- [46] Staatz Ch.: *Clinical Pharmacokinetic parameters for tacrolimus*. *Australia 2002*, 1-10.
- [47] Piekoszewski W.: *Farmakokinetyka nowego leku immunosupresyjnego takrolimus (FK 506)*. *Probl. Ter. Monit.*, 1995, 6, 3, 144-149.
- [48] Pączek L.: *Takrolimus – fundamentalny lek immunosupresyjny w przeszczepianiu nerek*. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2002, 6, 4, 243.
- [49] Naesens M., Salvatierra O., Li L., Kambham N., Concepcion W., Sarwal M.: *Maturation of Dose-Corrected Tacrolimus Predose Trough Levels in Pediatric Kidney Allograft Recipients*. *Transplant.*, 2008, 85, 1139-1145.
- [50] Grenda R.: *Indywidualizacja immunosupresji u biorców przeszczepu nerki*. *Ordynator Lek.*, 2004, 4, 5 (31), 3-14.
- [51] Wiela-Hojeńska A., Hurkacz M., Niewiński P.: *Blaski i cienie immunoterapii. Immunologiczne aspekty transplantologii i leczenia wspomagającego*. Wydawnictwo Consort, Wrocław 2009.
- [52] Takeuchi H., Matsuno N., Hirano T., Toraishi T., Konno O., Nakamura Y., Iwamoto H., Hama K., Unezaki S., Nagao T.: *Evidence of Different Pharmacokinetics Between Cyclosporine and Tacrolimus in Renal Transplant Recipients: Why Cyclosporine Is Monitored by C2 Level and Tacrolimus by Trough Level*. *Transplant. Proc.*, 2008, 40, 2240-2242.
- [53] Sobczyk D., Wierzbicki K., Sadowski J., Wróbel K., Piątek J., Sułowicz W., Przybyłowski P.: *Pozasercowe powikłania odległe u pacjentów po ortotopowym przeszczepie serca*. *Forum Kard.*, 2002, 7, 4, 175-178.
- [54] Pilecki T., Pączek L., Senatorski G., Wyzgał J., Żegarska J., Rowiński W., Szmidt J.: *Wpływ leczenia immunosupresyjnego na dobowy profil ciśnienia tętniczego krwi*. *Pol. Merk. Lek.*, 2002, XIII, supl. 1, 37-41.
- [55] Andrzejak R., Martynowicz H.: *Jatrogenne nadciśnienie tętnicze*. *Kardiologia w Praktyce*, 2007, 1, 3.
- [56] Zbróg Z., Szuflet A., Rybińska A., Tomaszek M., Pierzchalska-Mudyna T., Piotrowki G., Sikorska-Radek P., Gawor Z., Matych J.: *NT-proBNP plasma levels and echocardiographic assessment of cardiac function in patients after renal transplantation*. *Kardiol. Pol.*, 2007, 65, 345-351.
- [57] Burak W., Zychma M., Gumprecht J., Grzeszczak W.: *Dyspersja QT przed i we wczesnej fazie po przeszczepie nerki powikłanym odrzucaniem narządu u chorych z cukrzycą i bez tego schorzenia*. *Diabetol. Dośw. Klin.*, 2002, 2, 4, 299-302.

- [58] Sulikowska B., Czarny J., Rość D., Odrowąż-Sypniewska G., Manitius J., Miścicka-Śliwka D.: *Wybrane czynniki metaboliczne i genetyczne a progresja nefropatii IgA-doniesienie wstępne*. Pol. Merk. Lek., 2006, XXI, 122, 132-136.
- [59] Morales J.M., Grinyo J.M., Campistol J.M., Garcia-Martinez J., Arias M., Paul J., Sanchez-Fructuoso A., Brunet M., Granados E., Munoz-Robles J.A.: *Improved Renal Function, With Similar Proteinuria, After Two Years of Early Tacrolimus Withdrawal From a Regimen of Sirolimus Plus Tacrolimus*. Transplant., 2008, 86, 620-622.
- [60] Wyzgał J., Senatorski G.: *Cukrzyca po przeszczepieniu narządów*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2008.
- [61] Żywiec J., Skubala A., Simońska E., Krauchuk A., Gumprecht J., Grzeszczak W.: *Wyniki leczenia chorych na cukrzycę potransplantacyjną po zabiegu przeszczepienia nerki- obserwacje własne*. Diabetol. Dośw. Klin., 2005, 5, 2, 138-144.
- [62] Wyzgał J., Pączek L., Senatorski G., Pilecki T., Gradowska L., Żegarska J.: *Problemy leczenia cukrzycy po zabiegu przeszczepienia nerki*. Pol. Merk. Lek., 2002, XIII, supl. 1, 16-20.
- [63] Mendonza A.E., Zahir H., Gohh R.Y., Akhlaghi F.: *Tacrolimus in Diabetic Kidney Transplant Recipients: Pharmacokinetics and Application of a Limited Sampling Strategy*. Ther. Drug. Monit., 2007, 29, 391-398.
- [64] Porrini E., Moreno J.M., Osuna A., Benitez R., Lampreabe I., Diaz J. M., Silva I., Dominguez R., Gonzalez-Cotorruelo J., Bayes B., Lauzurica R., Ibernón M., Moreso F., Delgado P., Torres A.: *Prediabetes in Patients Receiving Tacrolimus in the First Year After Kidney Transplantation: A Prospective and Multicenter Study*. Transplant., 2008, 85, 1133-1138.
- [65] Sharma A., Minz M., Singh S.: *Incidence of Glucose Metabolic Abnormalities in Indian Living Renal Allograft Recipients on Tacrolimus-Based Triple Drug Immunosuppression*. Transplant. Proc., 2008, 40, 2414-2415.
- [66] Ramos-Cebrián M., Torregrosa T. J., Gutiérrez-Dalmau A., Oppenheimer F., Campistol J.M.: *Conversion From Tacrolimus to Cyclosporine Could Improve Control of Post-transplant Diabetes Mellitus After Renal Transplantation*. Transplant. Proc., 2007, 39, 2251-2253.
- [67] Kokot F., Hyla-Klekot L.: *Zaburzenia gospodarki potasowej związane z terapią*. Pol. Arch. Med. Wewn., 2008, 118 (7-8), 431-434.
- [68] Wyskida K., Chudek J., Więcek A.: *Homeostaza magnezu – nowe aspekty patofizjologiczne w chorobach nerek*. Nefrol. Dial. Pol., 2008, 12, 32-37.
- [69] Suzuki T., Ikezumi Y., Okubo S., Uchiyama M., Takahashi K., Shiraga H., Hattori M.: *Epstein-Barr virus DNA load and seroconversion in pediatric renal transplantation with tacrolimus immunosuppression*. *Pediatr. Transplantation*, 2007, 11, 749-754.
- [70] Pawłowska J., Teisseyre M., Jankowska I., Kaliciński P., Dzierżanowska-Fangrat K., Kluge P., Teisseyre J., Socha J., Woynarowski M.: *Wstępne wyniki i ocena powikłań leczenia zakażenia wirusem zakażenia wątroby typu C (HCV) u pacjentów po transplantacji wątroby*. Przegl. Epidemiol., 2006, 60, 677-683.
- [71] Matłosz B., Durlik M.: *Śródmiąższowe zapalenie nerki przeszczepionej wywołane wirusem Polyoma BK*. Przegl. Epidemiol., 2006, 60, 133-140.
- [72] Lewińska-Chełstowska M., Banach J.: *Kandydoza jamy ustnej u pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych cyklosporyną A i takrolimusem*. Dent. Med. Probl., 2004, 41, 4, 671-674.
- [73] Milczarczyk A., Filczak K., Serwacka A., Durlik M., Rydzewski A., Franek E.: *Powikłania infekcyjne o etiologii bakteryjnej u chorych w okresie 3 miesięcy po przeszczepieniu nerki i trzustki*. Pol. Arch. Med. Wewn., 2008, 118 (12), 1-5.

- [74] Olczak-Kowalczyk D., Pawłowska J., Śmirska E., Remiszewski A., Syczewska M., Grenda R.: *Ocena stanu tkanek mineralizowanych zębów u pacjentów w wieku rozwojowym po transplantacji nerki lub wątroby*. Nowa Stom., 2008, 3, 79-85.
- [75] Przybylski G., Włodarczyk Z., Czerniak J., Adamowicz A.: *Przypadek gruźlicy płuc i otrzewnej u chorego po transplantacji nerki*. Nefrol. Dial. Pol., 2006, 10, 125-129.
- [76] Zielińska E.: *Kontrowersje dotyczące optymalnej profilaktyki i leczenia zakażeń grzybami w stanach obniżonej odporności*. Przegl. Epidemiol., 2003, 57, 299-307.
- [77] Nowak J.L.: *Niepożądane następstwa interakcji cyklosporyny A i takrolimusa*. Pol. Merk. Lek., 2000, 9, 51, 634.
- [78] Cezario E.S., Cota L., Ferreira S., Siqueira F., Soares R., Zenobio E., Costa F.: *Gingival Overgrowth in Renal Transplant Subjects Medicated With Tacrolimus in the Absence of Calcium Channel Blockers*. Transplant., 2008, 85, 232-236.
- [79] Walker R., Cottrell S., Sharp K., Tripodi R., Nicholls K., Fraser I., Varigos G., Butcher B.: *Conversion of cyclosporine to tacrolimus in stable renal allograft recipients: Quantification of effects on the severity of gingival enlargement and hirsutism and patient-reported outcomes*. Nephrology, 2007, 12, 607-614.
- [80] Radwan-Oczko M., Boratyńska M., Banasik M., Klinger M., Ziętek M.: *Regression of Cyclosporine A- Induced Gingival Hyperplasia Following Switch to Tacrolimus in Renal Transplant Recipients*. Adv. Clin. Exp. Med., 2005, 14, 1, 69-73.
- [81] Radwan-Oczko M., Boratyńska M., Klinger M., Ziętek M.: *Risk Factors of Gingival Overgrowth in Kidney Transplant Recipients Treated with Cyclosporine A*. Ann. Transplant., 2003, 8, 4, 57-62.
- [82] Peynaud D., Charpiat B., Vial T., Gallavardin M., Ducerf C.: *Tacrolimus severe overdose after intake of masked grapefruit in orange marmalade*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 2007, 63, 721-722.
- [83] Baxter K.: *Stockley's Drug Interactions*. Eight edition. Pharmaceutical Press, London, Chicago 2008.
- [84] Sun S., Li Y., Guo Q., Shi C., Yu J., Ma L.: *In Vitro Interactions between Tacrolimus and Azoles against Candida albicans Determined by Different Methods*. Antimicrob. Agents Chemother., 2008, 52, 409-417.
- [85] SeinAnand J., Chodorowski Z., Kujawska H.: *Acute suicidal intoxication with tacrolimus in kidney transplant patient*. Prz. Lek., 2005, 62, 6, 517-518.
- [86] Wachowiak R.: *Ocena toksykologiczna metod diagnostycznych stosowanych w zatruciach środkami psychoaktywnymi*. Prz. Lek., 2001, 58, 4, 215-219.
- [87] Kazimierzczak K., Kazimierzczak I., Weyde W., Zmonarski S., Gryboś M., Klinger M.: *Leczenie immunosupresyjne kobiet ciężarnych z przeszczepioną nerką*. Gin. Pol., 2005, 76, 7, 586-592.
- [88] *Leki a cięża i karmienie*. Biul. Lek., 2004, 2/3, 1-33.
- [89] Nowacka-Cieciura E., Durlik M.: *Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby*. Internet: <http://www.indexcopernicus.com> (accessed: 23 January 2009).
- [90] Sancewicz-Pach K., Ogarek I.: *Leki i substancje potencjalnie nefrotoksyczne*. Prz. Lek., 2001, 58, 4, 185-190.
- [91] Chang H.R., Lin C.C., Lian J.D.: *Predictors of Renal Function Improvement Following Tacrolimus Conversion in Cyclosporine - Treated Kidney Transplant Recipients*. Transplant. Proc., 2007, 39, 3135-3141.
- [92] Remiszewski P.: *Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu płuc - omówienie leków*. Pneumonol. Alergol. Pol., 2005, 73, 100-107.

- [93] Lauzurica R., Pastor M. C., Bayes B., Malumbres S., Homs M., Llopis M.A., Bonet J., Romero R.: *Subclinical Inflammation in Renal Transplant Recipients: Impact of Cyclosporine Microemulsion Versus Tacrolimus*. *Transplant. Proc.*, 2007, 39, 2170-2172.
- [94] Margreiter R., Pohanka E., Sparacino V., Sperschneider H., Kunzendorf U.: *Large European study of the switch to tacrolimus for cyclosporine – related side effects*. *Am. J. Transplant.*, 2002, 2, 405.
- [95] Mayer A.D., Dmitrewski J., Squifflet J.P., Besse T., Grabensee B., Klein B., Eigler F.W., Heemann U., Pichlmayr R., Behrend M., Vanrenterghem Y., Donck J., van Hooff J., Christiaans M., Morales J.M., Andres A., Johnson R.W., Short C., Buchholz B., Rehmert N., Land W., Schleibner S., Forsythe J.L., Talbot D., Pohanka E.: *Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group*. *Transplant.*, 1997, 64, 3, 436-443.
- [96] Senatorski G.: *Nowe leki immunosupresyjne – zasady immunosupresji i mechanizmy działania leków immunosupresyjnych*. *Prz. Derm.*, 2003, 1, 90, 7-14.
- [97] Kozłowska I., Różański J., Ciechanowski K.: *Neurotoksyczne powikłania cyklosporyny*. *Wiad. Lek.*, 2006, LIX, 7-8, 516-520.
- [98] Shihab F.S., Waid T.H., Conti D.J., Yang H., Holman M.J., Mulloy L.C., Henning A.K., Holman J., First M.R.: *Conversion From Cyclosporine to Tacrolimus in Patients at Risk for Chronic Renal Allograft Failure: 60-Month Results of the CRAF Study*. *Transplant.*, 2008, 85, 1261-1269.
- [99] Kaliciński P.: *Przeszczepianie wątroby u dzieci*. *Pediatrics współczesna. Gastroenterologia i Żywnienie Dziecka*, 2001, 3, 4, 331-335.
- [100] Zakliczyński M., Garlicki M., Przybyłowski P., Sobieszcańska-Matek M., Zembala M.: *Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca*. *Kardiochir. Torakochir. Pol.*, 2008, 5, 4, 425-427.
- [101] Ciancio G., Burke G.W., Gaynor J.J., Roth D., Sageshima J., Kupin W., Tueros L., Hanson L., Rosen A., Ruiz P., Miller J.: *Randomized Trial of Mycophenolate Mofetil Versus Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Primary Renal Transplant Recipients Given Tacrolimus and Daclizumab/Thymoglobulin: One Year Follow-Up*. *Transplant.*, 2008, 86, 67-74.
- [102] Chrzanowska M., Graj J., Oko A., Głyda M.: *Zróznicowanie farmakokinetyki kwasu mykofenolowego u biorców alloprzeszczepu nerki poddanych różnym schematom skojarzonej terapii immunosupresyjnej*. *Probl. Ter. Monit.*, 2006, 17, 2, 81-88.
- [103] Chan L., Greenstein S., Hardy M. A., Hartmann E., Bunnapradist S., Cibrik D., Shaw L.M., Munir L., Ulbricht B., Cooper M.: *Randomized Study of the Use of Everolimus With Tacrolimus After Renal Transplantation Demonstrates its Effectiveness*. *Transplant.*, 2008, 85, 821-826.
- [104] Müller H., Solari S., Zuñiga C., Pedreros C., Troncoso J., Morente C., Ovalle R., Acosta P., Chavez T., Albornoz E.: *Immunosuppression With Generic Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Renal Transplant Recipients: Preliminary Report in Chile*. *Transplant. Proc.*, 2008, 40, 705-707.
- [105] Haririan A, Morawski K, West M.S., El-Amm J.M., Doshi M.D., Cincotta E., Alangaden G. J., Chandrasekar P., Gruber S.A.: *Sirolimus exposure during the early post-transplant period reduces the risk of CMV infection relative to tacrolimus in renal allograft recipients*. *Clin. Transplant.*, 2007, 21, 466-471.
- [106] Rokaw M.D., et al.: *Rapamycin inhibits protein kinase C activity and stimulates Na⁺ transport in A6 cells*. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 32468-32473.
- [107] Pączek L., Senatorski G.: *Sirolimus. Zastosowania w medycynie*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2005.

- [108] Yang Y.J., Chen D.Z., Li L.X., Kou J.T., Lang R., Jin Z.K., Han D.D., He Q.: *Sirolimus-Based Immunosuppressive Therapy in Liver Transplant Recipient With Tacrolimus-Related Chronic Renal Insufficiency*. *Transplant. Proc.*, 2008, 40, 1541-1544.
- [109] Garcia V.D., Carvalho D.B.M., Goncalves R.T., Cavalcanti R.L., Campos H H., Abbud-Filho M., Lobao-Neto A.A.: *Corticosteroid Reduction With Tacrolimus (CORRETA) TRIAL: A Prospective Brazilian Multicenter, Randomized Trial of Early Corticosteroid Reduction Versus Regular Corticosteroid Dosage Maintenance on a Tacrolimus (Prograf) and MycophenolateMofetil (Cellcept) Immunosuppression Regimen in Kidney Transplant Recipients: Interim Analysis*. *Transplant. Proc.*, 2008, 40, 689-692.
- [110] Shapiro R., Zeevi A., Basu A., Tan H.P., Kayler L.K., Blisard D.M., Thai N.L., Girnita A.L., Randhawa P.S., Gray E.A., Marcos A., Starzl T.E.: *Alemtuzumab Preconditioning With Tacrolimus Monotherapy - The Impact of Serial Monitoring for Donor-Specific Antibody*. *Transplant.*, 2008, 85, 1125-1132.
- [111] Cho W.H., Lee H.J., Kim H.T., Hwang E.A., Han S.Y., Park S.B., Kim H.C.: *Basiliximab Does Not Reduce the Early Rejection Incidence in High-Risk Kidney Recipients Under Tacrolimus-Based Immunosuppression*. *Transplant. Proc.*, 2008, 40, 2234-2236.
- [112] Villanueva M.E., Muñoz A.S., Casasola C.C., Africa J.B., Danguilan R.A., Ona E.T.: *Alemtuzumab Induction With Tacrolimus Monotherapy in De Novo Renal Transplantation*. *Transplant. Proc.*, 2008, 40, 2222-2225.
- [113] Yang S., Wang D., Wu W., Lin W., Xu T., Cai J., Tan J.: *Comparison of single bolus ATG and Basiliximab as induction therapy in presensitized renal allograft recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen*. *Transpl. Immunol.*, 2008, 18, 281-285.
- [114] Shapiro R., Ellis D., Tan H.P., Moritz M.L., Basu A., Vats A.N., Kayler L.K., Erkan E., McFeaters C.G., James G., Grosso M.J., Zeevi A., Gray E.A., Marcos A., Starzl T.E.: *Alemtuzumab Pre-Conditioning With Tacrolimus Monotherapy in Pediatric Renal Transplantation*. *Am. J. Transplant.*, 2007, 7, 2736-2738.
- [115] Malaise J., Meyer M., Mourad M., Squifflet J.P.: *Polyclonal Antibodies Induction Therapy in Kidney Transplantation: a Single Center Experience*. *Ann. Transplant.*, 2002, 7, 4, 46-48.
- [116] Duzova A., Aki T., Bakkaloglu A., Besbas N., Topaloglu R., Ozen S., Ozaltin F., Bilginer F., Demirkaya E., Bakkaloglu M.: *Triple Immunosuppression With Tacrolimus in Pediatric Renal Transplantation: Single-Center Experience*. *Transplant. Proc.*, 2008, 40, 132-134.
- [117] Banasik M., Boratyńska M., Letachowicz K., Vakulenko O., Weyde W., Polak W., Patrzałek D., Klinger M.: *Conversion from Cyclosporine/Azathioprine to Tacrolimus/MycophenolateMofetil in Patients with Allograft Dysfunction and Cyclosporine-induced Side Effects*. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2007, 16, 2, 221-227.
- [118] Garlicki M., Czub P., Łabuś K., Ehrlich M.P., Rdzanek H.: *Conversion from Cyclosporine to Tacrolimus improves Renal Function and Lipid Profile after Cardiac Transplantation*. *Ann. Transplant.*, 2006, 11, 1, 24-27.
- [119] *Siemens Dimension clinical chemistry system. Flex reagent cartridge. TACR*. Ulotka do metody oznaczania stężenia takrolimusu w ludzkiej pełnej krwi. Data wydania 2008-03-31.
- [120] Siegel R., Baugher W., Rahn T., Drengler S., Tyner J.: *Affinity Maturation of Tacrolimus Antibody for Improved Immunoassay Performance*. *Clin. Chem.*, 2008, 54, 1008.
- [121] Borkowski T., Borkowska-Madecka I., Modrzewska R.: *Próby czynnościowe w diagnostyce laboratoryjnej*. PZWL, Warszawa, 1986.
- [122] Tomaszewski J. J.: *Diagnostyka laboratoryjna*. PZWL, Warszawa, 2001.

- [123] Drożyńska-Duklas M., Żurowska A., Czarniak P., Maternik M.: *Szacowanie GFR na podstawie wartości kreatyniny i cystatyny C – porównanie dwóch metod w grupie pacjentów z pęcherzem neurogennym w przebiegu przepukliny oponowo-rdzeniowej (MMC)*. Pol. Merk. Lek., 2008, XXIV, supl. 4, 119-120.
- [124] Stanisław A.: *Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem Statistica PL na przykładach z medycyny*. Tom 1. *Statystyki podstawowe*. Wyd. StatSoft, Kraków 2006.
- [125] Zgirski A., Gondko R.: *Obliczenia biochemiczne*. PWN, Warszawa 1998.
- [126] Jurewicz W.A.: *Kliniczne i farmakoekonomiczne porównanie takrolimusu i mikroemulsji cyklosporyny w przeszczepianiu nerek*. Nefrol. Dial. Pol., 2002, 6, 4, 241.

Spis rysunków

Rysunek 1. Punkty uchwytu leków immunosupresyjnych	52
Rysunek 2. Przyczyny przeszczepu nerki (choroby podstawowe) pacjentów biorących udział w badaniu.....	60
Rysunek 3. Leki immunosupresyjne stosowane u pacjentów biorących udział w badaniu.....	62
Rysunek 4. Porównanie samopoczucia pacjentów przed i po przeszczepie nerki	68
Rysunek 5. Porównanie samopoczucia po przeszczepie u pacjentów leczonych takrolimusem z samopoczuciem pacjentów leczonych cyklosporyną.....	68
Rysunek 6. Porównanie samopoczucia przed i po przeszczepie u pacjentów	69
Rysunek 7. Nadciśnienie tętnicze u pacjentów po przeszczepie.....	70
Rysunek 8. Niepożądane działania występujące u $\geq 50\%$ pacjentów po przeszczepie nerki, leczonych takrolimusem lub cyklosporyną	71
Rysunek 9. Niepożądane działania występujące u $\geq 40\%$ pacjentów po przeszczepie nerki, leczonych takrolimusem lub cyklosporyną	72
Rysunek 10. Niepożądane działania występujące u $\geq 30\%$ pacjentów po przeszczepie nerki, leczonych takrolimusem lub cyklosporyną	74
Rysunek 11. Niepożądane działania występujące u $\geq 20\%$ pacjentów po przeszczepie nerki, leczonych takrolimusem lub cyklosporyną	76
Rysunek 12. Niepożądane działania występujące u $\geq 10\%$ pacjentów po przeszczepie nerki, leczonych takrolimusem lub cyklosporyną	78
Rysunek 13. Najczęściej występujące choroby towarzyszące obserwowane	80
Rysunek 14. Subiektywna ocena skuteczności działania leków.....	82
Rysunek 15. Ocena samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca u pacjentów	83
Rysunek 16. Odsetek pacjentów mających prawidłowe i nieprawidłowe wartości stężenia kreatyniny w surowicy.....	85
Rysunek 17. Odsetek pacjentów mających prawidłowe i nieprawidłowe wartości przesączania kłębuszkowego EGFR.....	86
Rysunek 18. Odsetek pacjentów mających prawidłowe i nieprawidłowe wartości klirensu kreatyniny w surowicy.....	87
Rysunek 19. Korelacja pomiędzy stosowaną dobową dawką takrolimusa	107
Rysunek 20. Korelacja pomiędzy stosowaną dobową dawką cyklosporyny	108

Spis tabel

Tabela 1. Ostre odrzucanie przeszczepu nerki w trakcie 6-miesięcznego stosowania różnych protokołów immunosupresyjnych	16
Tabela 2. Częstość występowania niepożądanych działań takrolimusa	29
Tabela 3. Mechanizm działania leków immunosupresyjnych	52
Tabela 4. Niepożądane działania leków immunosupresyjnych	53
Tabela 5. Stosowane standardowe schematy dawkowania leków immunosupresyjnych oraz ustalanie dawkowania na podstawie pomiaru stężeń leków we krwi, parametrów biochemicznych i klinicznych u chorego	54
Tabela 6. Odsetek przypadków ostrego odrzucania narządu w zależności od zastosowanego schematu immunosupresyjnego.....	55
Tabela 7. Najczęściej stosowane schematy leczenia immunosupresyjnego	56
Tabela 8. Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu.....	60
Tabela 9. Częstość występowania niepożądanych działań leków immunosupresyjnych, zaobserwowanych u $\geq 50\%$ pacjentów po przeszczepie nerki	71
Tabela 10. Częstość występowania niepożądanych działań leków immunosupresyjnych, zaobserwowanych u $\geq 40\%$ pacjentów po przeszczepie nerki	72
Tabela 11. Częstość występowania niepożądanych działań leków	73
Tabela 12. Częstość występowania niepożądanych działań leków	74
Tabela 13. Częstość występowania niepożądanych działań leków	77
Tabela 14. Choroby towarzyszące występujące u pacjentów po przeszczepie nerki	79
Tabela 15. Dobowe dawki takrolimusa i cyklosporyny stosowane u chorych oraz odpowiadające im stężenia tych leków w pełnej krwi.....	84
Tabela 16. Wartości zmiennych poddanych analizie korelacji u badanych pacjentów leczonych takrolimusem	88
Tabela 17. Wartości zmiennych poddanych analizie korelacji u badanych pacjentów leczonych cyklosporyną	90
Tabela 18. Współczynniki korelacji obserwowanych zmiennych u pacjentów leczonych takrolimusem	93
Tabela 19. Współczynniki korelacji obserwowanych zmiennych u pacjentów leczonych cyklosporyną	94

ZAŁĄCZNIK 1.

ANKIETA DLA PACJENTÓW KLINIKI NEFROLOGII I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ AKADEMII MEDYCZNEJ WE WROCŁAWIU ANKIETA DOTYCZY LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO PO PRZESZCZEPIE NERKI

Szanowni Państwo

Zwracamy się z prośbą o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania. Ankieta ma charakter anonimowy, a jej wyniki posłużą wyłącznie do celów naukowych. Mogą one pozwolić w przyszłości na optymalizację prowadzonego leczenia Pani/Pana oraz innych chorych. Prosimy o uważne przeczytanie pytań, a w przypadku ich niezrozumienia lub innych problemów, o zwrócenie się do osoby ankietującej.

Wrocław, dnia2009 r.

CZĘŚĆ I. DANE OSOBOWE

1. Płeć: Kobieta Mężczyzna
2. Wiek: _____ lat/a
3. Masa ciała: _____ kg
4. Wzrost: _____ cm

CZĘŚĆ II. DANE DOTYCZĄCE CHOROBY I STOSOWANEGO LECZENIA

5. Choroba podstawowa (*przyczyna przeszczepu nerki*):
6. Kiedy wykryto chorobę podstawową?
7. Czas oczekiwania na przeszczep:
8. Leki stosowane przed przeszczepem:
(*proszę podać nazwy, sposób podania, stosowane dawkowanie*)
9. Data przeszczepu nerki:
10. Leki stosowane po przeszczepie:
(*proszę podać nazwy, sposób podania, stosowane dawkowanie*)

CZĘŚĆ III. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

11. Ogólne samopoczucie podczas stosowania leków przed i po przeszczepie
(*w skali od 1 do 5, gdzie: 1 – bardzo złe, 2 – złe, 3 – umiarkowane, 4 – dobre, 5 – bardzo dobre*):

samopoczucie przed przeszczepem

samopoczucie po przeszczepie

12. Proszę zaznaczyć, które spośród poniższych niepożądanych działań leków Pan/i/ zaobserwował/a/ oraz określić ich częstość
(w skali od 1 do 5, gdzie 1 – bardzo rzadko, 2 – rzadko, 3 – niezbyt często, 4 – często, 5 – bardzo często):

- zwiększenie stężenia cukru we krwi, cukrzyca
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych
- zmniejszenie liczby krwinek białych
- nadmierne krwawienia
- zwiększenie stężenia potasu we krwi
- zmniejszenie stężenia magnezu we krwi
- zmniejszenie stężenia fosforu we krwi
- zmniejszenie stężenia wapnia we krwi
- zmniejszenie stężenia sodu we krwi
- zatrzymanie płynów w organizmie (obrzęki)
- zwiększenie masy ciała
- zwiększone ciśnienie tętnicze krwi
- zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi
- omdlenia
- ból głowy
- zawroty głowy
- drgawki
- bezsenność
- objawy lęku
- zaburzenia świadomości
- stany splątania
- dezorientacja
- zmiany nastroju
- omamy
- depresja
- koszmary senne
- drżenie mięśniowe
- mrowienie i drętwienie kończyn
- kurcze mięśni
- zaburzona zdolność pisania
- niewyraźne widzenie
- zwiększona wrażliwość na światło
- zapalenie spojówek
- dzwonięcie w uszach
- przyspieszona akcja serca
- zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała
- ból stawów, kończyn lub pleców
- przyspieszenie oddechu
- duszność
- kaszel
- objawy grypopodobne
- ogólne osłabienie
- gorączka
- zażółcenie powłok skórnych
- świąd
- wysypka
- wypadanie włosów

- trądzik
- nadmierne pocenie się
- biegunka
- nudności
- wymioty
- zmniejszenie apetytu
- zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej
- bóle brzucha
- niestrawność
- zaparcia
- wzdęcia
- zaburzenia czynności wątroby
- zmniejszona objętość wydalanego moczu
- utrudnione lub bolesne oddawanie moczu
- zaburzenia czynności przeszczepionego narządu

13. Czy zaobserwował/a/ Pan/i/ inne niż powyższe niepożądane działania leków (jeśli tak, proszę podać jakie oraz określić ich częstość w skali od 1 do 5, gdzie: 1 – bardzo rzadko, 2 – rzadko, 3 – niezbyt często, 4 – często, 5 – bardzo często):

CZĘŚĆ IV. INTERAKCJE

14. Czy chorobie nerek towarzyszą u Pani /Pana/ inne choroby?
(jeśli tak, to proszę je wymienić)

15. Jakie leki Pan/i/ stosuje w związku z chorobami wymienionymi w pytaniu 14?
(proszę podać nazwy, sposób podania, stosowane dawkowanie)

16. Czy w ostatnim okresie lub w trakcie leczenia pije (pił/a) Pan/i/ alkohol?

17. Czy pali Pan/i/ papierosy?

18. Ile papierosów/ paczek wypala Pan/i/ dziennie?

19. Czy odczuwa Pan/i/ po wypaleniu papierosa niepokojące objawy, które nie pojawiały się wcześniej w trakcie palenia?

CZĘŚĆ V. OCENA ZADOWOLENIA Z TERAPII

20. Jak ocenia Pan/i/ skuteczność stosowanych leków immunosupresyjnych?
(w skali od 1 do 5, gdzie: 1 – bardzo źle, 2 – źle, 3 – umiarkowanie, 4 – dobrze, 5 – bardzo dobrze):

21. Jak ocenia Pan/i/ swoje samopoczucie w ciągu ostatniego miesiąca?
(w skali od 1 do 5, gdzie: 1 – bardzo źle, 2 – źle, 3 – umiarkowane, 4 – dobre, 5 – bardzo dobre):

22. Ewentualne uwagi

Serdecznie dziękuję za poświęcony czas i wypełnienie ankiety

DANE ZBIORCZE
- INFORMACJE UZYSKANE Z KWESTIONARIUSZY ANKIET
I KART HISTORII CHOROBY PACJENTÓW

leki stosowane w związku z chorobami towarzyszącymi	alkohol	papierosy (ilość)	niepokojące objawy po wypaleniu papierosa	ocena skuteczności stosowanych leków immunosupresyjnych	ocena samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca	inne uwagi pacjenta	stężenie leku we krwi pełnej [ng/ml]	stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	przesączanie kłębuszkowe EGFR [ml/min/1,73 m ²]	kilrens kreatyniny [ml/min]
Iponel 2, Concor 2,5, Lorcilil 2				4	4		Tac 8,1	1,48	42	58,11
Opacorden, Polcard, Iponel		8 szt.		4	4	brała Raparimune	Tac 6,7	1,26	50	67,62
Augmentin, Biseptol, Nizatyna, Metocord, Ranigast				5	3		GSA 130,8	1,54	39	53,77
Piramil 5, Metocord 25				3	4		GSA 111,5; SH 7,9	0,95	64	73,68
Metocord 50, Diaprel 80, Tulip 10		10 szt.		4	4		Tac 5,6	1,05	77	64,38
Metocord 10, Avoris 10, Dozar 2	1 raz na miesiąc ok. 50-100 g			4	4		GSA 141,3	1,72	42	35,12
Avoris, Loristat, Avil, Ranigast				3	5		GSA 172,0	1,34	45	59,40
Amlozac, Nizatyna, Ranigast				4	4		Tac 4,1	1,69	38	55,15
Molipromin, Monent, Avoris, Avil, Biseptol, Metocord, Lactaid				4	3		GSA 150,3	1,07	55	61,68
Belocard, Acuproc, Dozar, Iscpril, Dytrolactyna				3	3		Tac 6,1	1,96	29	40,61
Avil 5, Avesol 6,25, Avoris 10, Milurc, Furzemid, vit. B comp., Nektidolvy, Sbac				5	3		GSA 212,2	1,22	46	48,85
Furosemid 40, Iponel 25, Amlozac 10, Apocorden 25, Iponel, Ingezet, Clapras 1, Alesiol 25, Iponel 25, Nizatyna, Iscpril 20, Tiliac	sporadycznie	7 szt.		4	5		Tac 5,5	1,39	68	69,35
Nitrendopina 10, Metocord	tak			5	4		Tac 9,9	1,5	58	60,00
Nitrendopina 20				4	4		Tac 5,7	1,15	70	62,96
Dozar 4, Tenox 10, Sertis 10				3	4		Tac 6,6	1,19	50	65,55
Nitrendopina 10, Metocord 50				4	3		Tac 6,3	1,29	64	60,47
Ertacel				4	3		GSA 158,9	2,87	23	19,93
Metocord, Zovon				4	4		GSA 170,5	1,74	33	44,83
Metocord, Amlozac, Avoris, Hemofid, Ostarofit, Tictol, Ranigast				4	4		GSA 245,1	1,76	32	42,05
Zovon, Nitrendopina, Biseptol				4	4		GSA 156,6	1,33	44	55,64
Metocord, Furosemid, Humulil N, Humingog				3	3		Tac 3,2	1,85	33	47,35
Heparagen				4	4		GSA 147,3	1,15	52	62,26
Stawem 20				5	4		Tac 6,0	1,16	51	58,97
Besaloc, Piramil, Ranigast				3	4		Tac 6,6	3,02	16	22,38

leki stosowane w związku z chorobami towarzyszącymi	alkohol	papierosy (ilość)	niepokojące objawy po wypaleniu papierosa	ocena skuteczności stosowanych leków immunosupresyjnych	ocena samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca	inne uwagi pacjenta	stężenie leku we krwi pełnej [ng/ml]	stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	przesączanie kłębuszkowe EGFR [ml/min/1,73 m ²]	klirens kreatyniny [ml/min]
Nitrendypina, p/cukrzycowe				4	4		GSA 133,6	1,18	49	54,58
Metocard, Nitrendypina				1	1		Tac 8,3	2,16	36	38,33
Bioprol, Metocard, Ranigast, Insulina, Amlozol, Zoxon				4	3		GSA 187,4	1,95	37	35,08
Metocard, Ovid 0,5, Polocard, Lantylol				5	2		Tac 4,9	2,57	2,7	25,68
Atomaxatyna, Bioprolol, Glizapril				4	2		GSA 118,8	0,92	65	73,48
Dihydralazylna, Staweran, Zexor, Zoxon				4	3		GSA 163,0	1,41	40	48,51
				4	5		Tac 9,9	1,57	36	43,57
Metocard, Dipeptol, Cholestat				4	4		Tac 5,5	1,69	32	39,53
Metocard 25, Amlopri 5, Zoxon 2, Ranigast 150				5	5		Tac 8,3	1,03	83	76,50
Zoxon, Actoris, Staweran				5	4		GSA 147,3	1,73	45	43,70
Insulina Mikard 30 i Antrapid				5	4		Tac 9,5	1,89	40	38,31
Essentialis forte, Sildenafil				4	4		Tac 4,6	1,79	41	38,21
Metocard, Nitrendypina				4	4		Tac 6,0	1,08	73	61,11
Dipeptol/Coractyn, Nitrendypina, Prastarium, Interferon				3	4		Tac 5,3	0,96	83	65,42
	tak	2 papierosy na tydzień	nie	3	3		Tac 8,5	1,36	48	66,76
Nitrendypina				3	3		Tac 7,7	1,65	36	48,73
				4	4		GSA 216,6	1,43	40	55,66
Metocard 50, Insulina (Antrapid, Centul), kwiflowy 15				3	4		GSA 164,1	1,5	38	47,73
Hemofler, Prazol, Tulip				4	4		GSA 137,9	1,77	35	49,94
Amlozol, Betaloc, Actoris, Afatridol, Eufirynox, Ranigast				4	4		Tac 6,8	1,14	51	55,09
Bisocard, Doxar				4	4		GSA 107,9	1,12	51	52,50
Doxar 4, Bisoprolol 5, Agen 5, Alupol				4	4		Tac 6,9	1,73	46	46,94
Amlozol	sporadycznie			5	5		GSA 141,3	1,63	69	48,34
Insulina, Bioprol, Nizatyna, Helicid, Polocard, Blackard, Enteral				3	3		GSA 182,2	1,2	69	64,33
Betaloc				3	3		Tac 6,6	1,78	42	39,78
Metocard, Doxar, Polocard	tak			2	2		GSA 116,7	1,21	66	57,85
				5	5		Tac 7,4	1,01	71	93,86
Neslen, Augmentin, Cypri, Fungin				4	3		GSA 151,2	1,41	46	62,70
Metocard 50, Nitrendypina				4	3		GSA 141,7	1,8	41	36,22

leki stosowane w związku z chorobami towarzyszącymi	alkohol	papierosy (ilość)	niepokojące objawy po wypaleniu papierosa	ocena skuteczności stosowanych leków immunosupresyjnych	ocena samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca	inne uwagi pacjenta	stężenie leku we krwi pełnej [ng/ml]	stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	przesączanie kłębuszkowe EGFR [ml/min/1,73 m ²]	klirens kreatyniny [ml/min]
Doxonez 2, Humedag Mix 25				3	4		Tac 5,2	1,37	46	62,19
Staweran 40, Amlozak, Lamiwudyna (Zelnix)				5	4		CSA 96,7	1,14	70	60,70
Meccard 0,5; Ranigast; Pemohelal				4	4		CSA 92	1,69	33	43,79
Atoris, Nitrendyfina, Doxar, Betaooc, Norozamid				4	4		CSA 113,0	1,49	38	48,59
Bisocard, Nitrendyfina				4	4		CSA 134,9	1,71	33	41,87
Conor 5; Doxar 4; iporal 7,5; Bisocard 5; Spironol 50; Euthyrox 100; Epoc; Acenolium acol; Furosemid				4	3		CSA 87,2	3,58	13	14,86
Ranigast	tak			5	4		Tac 7,8	1,12	79	76,79
Iporal, Nitrendyfina, Acard, Tulip, Apo Doxan, Miltic, Iozap, Furosemid		1 paczka na dzień	nie	4	4		CSA 109,0	2,39	29	28,62
Nitrendyfina 20, Aitoris, Alupol, Doxar, Furosemid, Ranigast	czasami			3	4		CSA 76,6; Eve 7,3	1,83	40	36,07
Iporal, Meccard, Doxar, Kalipol, Furosemid, mignat, kw. Followy				2	3		CSA 95,9	3,71	17	17,36
Diaprel, Amlozak				4	4		Tac 10,7	2,02	30	43,37
Bisprobid 5				3	4		Tac 6,1	1,85	30	39,57
Atoris, Acard, Meccard, Controlac				4	4		CSA2 828,5	1,09	54	62,02
Aitoris, Zoon, Bisocard, Acard, Ranigast				4	5		CSA 162,2	1,63	34	40,49
Tenex, Meccard, Simvasteryna, Ranigast				5	4		CSA 131,4	1,51	50	42,65
Tenaxum 1; Bisocard 5; Nitrendyfina 20; Doxar, Alupol 200	tak	5 szt/ dzień	nie	3	3		Tac 4,9	1,48	39	52,16
Acrapid, Lamtus				4	5		CSA 76,5	1,37	60	55,27
Nitrendyfina, Zoon, Meccard, Ranigast				4	4		Tac 6,7	2,04	37	36,67
Doxar, Bemcor, Ranigast				4	4		Tac 6,1	2,28	32	32,46
Amlozak, Alupol	sporadycznie			5	4		CSA 136,1	1,38	56	48,99
Amlozak 5				5	4		CSA 177,8	1,53	48	38,95
Betaloc, Doxar				5	4		Tac 5,4	2,75	28	31,27
Meccard				5	4		Tac 9,0	1,17	63	83,76
Meccard				4	4		CSA 87,0; CSA2 443,8	1,16	57	76,21
Meccard	tak			4	4		Tac 6,1	1,52	40	55,53
Staweran 80				5	4		CSA 110,3	1,58	38	51,90
Nitrendyfina, Zopic, Helicid, kw. Followy, wlt. B 2				3	1		CSA 190,2	1,34	45	57,61

leki stosowane w związku z chorobami towarzyszącymi	alkohol	papierosy (ilość)	niepokojące objawy po wypaleniu papierosa	ocena skuteczności stosowanych leków immunosupresyjnych	ocena samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca	inne uwagi pacjenta	stężenie leku we krwi pełnej [ng/ml]	stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	przesączanie kłębuszkowe EGFR [ml/min/1,73 m ²]	klirens kreatyniny [ml/min]
Glinormax, Moront, Betaloc, Acard, kw, foliowy, Ambase				4	4		CSA 167,4	1,92	37	33,13
Lejzyl 4, Zovon 4, Betaloc 100, Mefine 8g				5	4		CSA 131,7	1,25	61	48,32
Betaloc, Actil, Furosemid, Amentix, Insulina M30				2	4		Tac 7,6	1,77	41	37,29

O Wydawnictwie



⇒ Profil wydawniczy

Wydawnictwo Naukowe Exante specjalizuje się w publikacjach akademickich i publikacjach naukowych.

Nakładem Wydawnictwa Naukowego Exante ukazują się publikacje książkowe i publikacje elektroniczne, przede wszystkim: monografie naukowe autorskie, współautorskie i wieloautorskie.

W dorobku Wydawnictwa znajdują się publikacje naukowe z obszaru nauk społecznych, humanistycznych, ekonomicznych, prawnych, medycznych i innych.

Misja Wydawnictwa Naukowego Exante to popularyzacja dorobku naukowego Autorów publikacji.

⇒ Współpraca

Exante współpracuje z uczonymi z różnych ośrodków naukowych w kraju i za granicą w charakterze autorów, redaktorów i recenzentów. Obsługuje konferencje, targi, kongresy i sympozja.

⇒ Adresaci oferty wydawniczej

Oferta Wydawnictwa skierowana jest do studentów, doktorantów, pracowników naukowych i wszystkich zainteresowanych publikowaniem naukowym.

⇒ Oferta

Exante specjalizuje się w wydawaniu publikacji i prac naukowych w formie książkowej oraz elektronicznej.

Oferujemy możliwość wydania:

- monografii autorskiej,
- monografii współautorskiej lub rozdziału w monografii współautorskiej,
- rozdziału w ramach monografii naukowej wieloautorskiej,
- publikacji naukowej innej niż monografia,
- publikacji pokonferencyjnej,
- publikacji będącej rezultatem innych wydarzeń naukowych,
- prac habilitacyjnych i doktorskich (również w formie monografii naukowych),
- prac promocyjnych: magisterskich, inżynierskich, licencjackich (również w formie monografii naukowych).

Zapraszamy do współpracy

Zdjęcie symboliczne

ISBN 978-83-65374-88-2, eISBN 978-83-65374-89-9

