

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

دکتر امیر حسین میلانی پور دکتر احمد قدس\*

### خلاصه

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

**مواد و روشها:** این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ بیمار پیوند کلیه انجام شد. بیماران در دو گروه که هر گروه شامل ۳۰ بیمار و گروه اول تحت درمان با داروهای **MMF** (۲ گرم روزانه)، سیکلومپورین (A) و پردتیزون و گروه دوم به جای **AZA** از **MMF** استفاده گردید. هر دو گروه از نظر فاکتورهای تقسیم‌گذار مانند دفعات پیوند، بیماری زمینه‌ای و ... مشابه بودند. بیماران به مدت ۶ ماه از نظر پس زدن حاد پیوند و عوارض خونی، گوارشی، کبدی و عقوی از طریق اندازه‌گیری میزان اوره و کراتین مرم تسهای عملکردی کید فرمول شمارش مسلول‌های خونی و علامیم بالینی مورد پیگیری قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** گروه اول شامل ۱۶ زن و ۱۴ مرد با میانگین سنی ( $\pm SD$ )  $۱۲ \pm ۳\text{v}$  سال و گروه دوم شامل ۱۷ زن و ۱۳ مرد با میانگین سنی  $۱۱ \pm ۳\text{v}$  سال بودند. در گروه اول ۱۰٪ و در گروه دوم ۲۷٪ دچار پس زدن حاد پیوند گردیدند ( $p < 0.09$ ) که یکی از ۸ بیمار در گروه دوم دچار از دست دادن کلیه پیوندی گردید. میزان کراتینین مرم پس از ۶ ماه در گروه اول  $۰.۴ \pm ۰.۱\text{v}$  و در گروه دوم  $۰.۳ \pm ۰.۱\text{v}$  میلی گرم در دسی لیتر بود (NS). در گروه اول ۲۰٪ و در گروه ۲۳٪ دچار لکوپنی شدند. در گروه اول  $۳/۳$ ٪ و در گروه دوم  $۶/۷$ ٪ دچار ترمومیوسیتوئیسی شدند. افزایش انتزیمهای کبدی در  $۲۶/۷$ ٪ و در گروه اول و  $۳۰$ ٪ افراد گروه دوم دیده شد.  $۶/۷$ ٪ در گروه دوم دچار ایکتر شدند، ۵ بیمار (۱۷٪) در گروه اول و ۲ بیمار (۷٪) در گروه دوم دچار اسهال شدند. در گروه اول ۳۱٪ دچار خون‌ریزی مکرر دستگاه گوارش گردیدند که پس از قطع دارو بهبود یافتند. در گروه اول ۲ بیمار (۷٪) دچار بیماری سیتومنگالوپریوس گردیدند (NS).

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

**وازگان کلیدی:** مایکوفنولیک موتفیل، پیوند کلیه، پس زدن حاد پیوند، آزاتیوپرین

۱-دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - گروه داخلی

۲-دانشگاه علوم پزشکی ایران - گروه داخلی

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

### مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ بیمار پیوند کلیه انجام شد. تعداد ۳۰ بیمار نارسایی پیشرفته کلیه که کاندید پیوند کلیه بودند به طور تصادفی انتخاب گردیدند و سپس تعداد ۳۰ بیمار که کاندید پیوند کلیه بودند و از جهت فاکتورهای نقش‌گذار مانند بیماری زمینه‌ای، دفعات پیوند، آزمایشات ایمونولوژیک و غیره با گروه اول یکسان بودند به عنوان گروه کنترل انتخاب گردیدند. در صورتی که بیمار درین ویژگیها مشکلی داشت سریعاً مراجعه و بررسی و در صورت لزوم بستری و در صورت نیاز بیوپسی کلیه و درمانهای لازم (عمدها **ALG**) انجام شد. نتایج با استفاده از آزمون کای دو تجزیه و تحلیل آماری شد.

### یافته‌ها

تحقیق بر روی ۶۰ بیمار در دو گروه مساوی ۳۰ نفری انجام شد. در گروه اول (**MMF**) از نظر جنسی ۱۶ زن و ۱۴ مرد و در گروه دوم (**AZA**) ۱۷ زن و ۱۳ مرد وجود داشت. میانگین سنی ( $\pm SD$ ) بیماران در گروه اول  $۳۷ \pm ۷$  و در گروه دوم  $۳۵ \pm ۱۱$  (۱۹-۵۵) سال

### مقدمه

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

با پروتکلهای ایمونوساپرسیو موجود حدود ۴۰٪ پیوندها حداقل یک بار طی سال اول پس زدن حاد را تجربه می‌کنند که عمدۀ آن ها طی سه ماه اول بعداز پیوند می‌باشد. درمان پس زدن حاد پیوند عمدها شامل استفاده از پالس کورتیکواستروئید و یا استفاده از ترکیبات ضد لنفوسمی می‌باشد. در بیمارانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند از دست دادن کلیه پیوندی شایع می‌باشد. اپی زودهای پس زدن حاد احتیاج به بستری در بیمارستان و خطر عفونت‌های فرصت طلب داشته و کاهش بقای طولانی مدت کلیه را در پی خواهد داشت (۲). علاوه بر این استفاده از داروهای فوق جهت درمان پس زدن حاد پیوند، علاوه بر عوارض، از نظر اقتصادی نیز پر هزینه می‌باشد. در حال حاضر رژیمهایی که به طور معمول جهت پیشگیری از پس زدن حاد پیوند کلیه استفاده می‌شود شامل سه داروی پر دنبیزولون، سیکلوسبورین A و آراتیوبرین (AZA) می‌باشد. اخیراً به طور محدود از **Mycophenolate** (MMF) به جای (AZA) استفاده شده است. در برخی بیماران ممکن است به طور پروفیلاکسی از گلوبولین ضد لنفوسمیت (ALG) نیز استفاده شود.

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

\* افزایش آنژیم های کبدی عمدتاً مربوط به SGPT و در حد خفیف تا متوسط و به صورت گذار بوده است.

\* یک بیمار طی ۲ ماه ۳ بار دچار خونریزی گوارشی گردیدند که پس از قطع دارو کاملاً بهبود یافت.

### بحث

در این مطالعه مقایسه بین دو داروی AZA و MMF در جلوگیری از پس زدن حاد پیوند کلیه صورت گرفت. با توجه به این که یعنی از ۹۵٪ اولین حمله پس زدن حاد طی ۶ ماه اول اتفاق می‌افتد (۳). مقایسه ۶ ماهه آنها می‌تواند تا حدود زیادی تفاوت آن‌ها را نشان دهد. در گروه اول ۲ بیمار (۱۰٪) و گروه دوم ۸ بیمار (۲۷٪) دچار پس زدن حاد پیوند گردیدند که تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. در گروه دوم یک بیمار دچار از دست دادن کلیه پیوندی گردید. متوسط کراتینین سرم پس از ۶ ماه در هر دو گروه مشابه و برابر ۱/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود.

تحقیق نشان داد که MMF از AZA از پس زدن حاد پیوند جلوگیری می‌کند. در مطالعات مختلف کاهش پس زدن حاد پیوند با استفاده از MMF نشان داده شده است به طوری که در یک مطالعه در مقایسه ۶۲ بیمار با MMF و ۵۰ بیمار تحت درمان با AZA میزان پس زدن حاد پیوند کلیه در طی ۶ ماه به ترتیب ۱۶/۱٪ و ۴۰٪ بوده است (۴). در یک مطالعه مقایسه بین ۱۰۶ بیمار با MMF و ۱۰۶ بیمار تحت درمان با AZA میزان پس زدن حاد پیوند در طی ۶ ماه اول به ترتیب ۱۵/۱٪ و ۳۳٪ بود. (۵). در گروه اول یک نفر و در گروه دوم ۸ نفر دچار از دست دادن کلیه پیوندی شدند. میزان کراتینین طی ۳ و ۶

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

یافته‌های عملکرد کلیه نشان می‌دهد که در گروه اول ۳ بیمار (۱۰٪) دچار پس زدن حاد پیوند گردیدند. و طی هفته اول بعد از پیوند بود که با ALG درمان شده بهبود یافتدند. در گروه دوم ۸ بیمار (۲۷٪) دچار پس زدن حاد پیوند گردیدند که ۷ بیمار پس از درمان (۶ بیمار با ALG و یک بیمار با پالس متعیل پردنیزولون) و بهبودی مرخص شدند یک بیمار علی‌رغم پاسخ مناسب به درمان دچار از دست دادن کلیه پیوندی گردید. به هر حال اختلاف بروز پس زدن معنی دار بود ( $p < 0.09$ ).

میزان کراتینین پس از ۶ ماه در گروه اول  $0.4 \pm 0.08$  (۰/۸-۲/۳) و در گروه دوم  $0.3 \pm 0.08$  (۰/۸-۲/۳) میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. (بیدون در نظر گرفتن یک بیمار که دچار از دست دادن کلیه پیوندی شده بود) عوارض دارویی دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: توزیع بیماران پیوند کلیه بر حسب بروز عوارض به تفکیک گروه‌های دارویی

DARO	عوارض	میزان کراتینین پس از ۶ ماه (MMF)	میزان کراتینین پس از ۶ ماه (AZA)
تکوپس		(۲۰) ۶	(۲۲) ۷
نروموسینوپیس		(۳/۳) ۱	(۷/۷) ۴
افزایش آنژیم های کبدی		(۲۲/۷) ۸	(۳۰) ۹
ایکتر		-	(۷/۷) ۲
اسهان		(۳/۷) ۵	(۷/۷) ۲
خون ریزی گوارشی		(۳/۳) ۱	-
پاری CMV		(۷/۷) ۲	-

بیمار (۲۳٪) دیده شده است (۹). در مطالعه ۴۹۱ بیمار در مقایسه MMF با پلامبو میزان لکوبنی به ترتیب در ۱۰/۹٪ و ۴/۲٪ ترموبوسیتوپنی ۲/۴٪ و CMV ۴/۸٪، اسهال ۱۲/۷٪ و ۱۲/۷٪ و بیماری ۲/۴٪ و ۲/۴٪ گزارش شده است (۲). در یک مطالعه بر روی ۲۴ بیمار تحت درمان با MMF و ۶۰ بیمار تحت درمان با AZA در هر دو گروه بیماری انسیدانس عفونت CMV یکسان ولی بیماری CMV در گروه MMF شایعتر بوده است (۷). در مقابل ۳۰٪ (P<0/۰۵) (۱۰). در مطالعه دیگر بر روی ۱۷۳ بیمار با MMF و ۱۶۶ بیمار با AZA و پیگیری یکساله عوارض به ترتیب لکوبنی ۳۰٪ و ۱۹٪، ترموبوسیتوپنی در ۹٪ و ۱۲٪، اسهال ۲۸٪ و ۱۷٪ و هیپریلیروبینی در ۱٪ و ۴٪ دیده شد (۳). در مطالعه ۱۶۵ بیمار با MMF ۱۶۶ بیمار تحت درمان با پلامبو به ترتیب اسهال در ۲۳ بیمار (۱۲/۹٪) و زخم دندان خونریزی دهنه در ۱ بیمار (۰/۰٪) مشاهده شد که هر دو تنها در گروه MMF دیده شد. لکوبنی در ۲۰ بیمار ۱۲/۱٪ گروه اول و ۷ بیمار (۴/۲٪) گروه دوم ترموبوسیتوپنی در ۸ بیمار (۴/۸٪) و ۸ بیمار (۰/۳٪) و ۴ بیمار گروه دوم (۰/۲٪) دیده شد (۱۱).

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

ماه در بیماران تفاوتی نداشت (۴). نیز در مطالعه دیگر در مقایسه ۲۵ بیمار تحت درمان با MMF و ۴۰ بیمار تحت درمان با AZA میزان پس زدن حاد بیوند به ترتیب ۲۰٪ و ۳۷/۵٪ بود (۸).

MMF یک مشتق نیمه سنتیک مایکوفنولیک اسید است که توسط یک قارچ تولید می‌شود. این دارو باعث مهار آنزیم Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) می‌شود. بنابراین این دارو با مهار غیر روابطی برگشت‌پذیر آنزیم IMPDH پرولیفراسیون لنفوسيتهاي T و B، تولید آنتی‌بادی لنفوسيتهاي T سیتوکسیک را مهار می‌کند (۵).

**adhesion MMF molecules** همچنین باعث کاهش تمایش روی لنفوسيتها می‌شوند بنابراین بائد شدن آنها را به سلول‌های آندوتیلیا جدار عروق مختلف می‌نماید (۶).

همان طوری که در مطالعه ما نشان داده شده است در بی‌ماران استفاده کننده از MMF و AZA به ترتیب لکوبنی در ۲۰٪ و ۲۳٪ و ترموبوسیتوپنی در ۲/۳٪ و ۷/۷٪ دیده شد. عوارض کبدی در گروه اول در ۸ بیمار (۲۷٪) به صورت افزایش آنزیمهای کبدی و در گروه دوم در ۱۰ بیمار (۰/۳٪) به صورت افزایش آنزیمهای کبدی در ۸ بیمار و افزایش آنزیم‌ها و ایکتر در یک بیمار و ایکتر به تهابی در یک بیمار دیده شد. اسهال در گروه اول در ۵ بیمار (۱۷٪) و در گروه دوم در ۲ بیمار (۰/۲٪) دیده شد. در گروه اول یک بیمار (۰/۷٪) دچار خونریزی گوارشی و ۲ بیمار (۰/۷٪) دچار بیماری سیتومگالوویروس شدند. در یک برسی شایعترین عارضه MMF سرکوب مغز استخوان بوده است به طوری که لکوبنی در ۱۷ بیمار (۰/۵٪)، اسهال در ۹ بیمار (۰/۲٪) و بیماری CMV در ۸

کلیه در کوتاه مدت مؤثّرتر از AZA است. در مورد عوارض دارو به علت محدود بودن نمونه ها ، انجام یک تحقیق وسیعتر توصیه می شود.

به محدود بودن تعداد نمونه های ما علی رغم تیجه مشابه از نظر آماری قابل قضاوت نمی باشد. در یک جمع بندی قابل ذکر است که MMF به طور کلی در کاهش میزان بروز پس زدن حاد پیوند

## References

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