

Практическое клиническое руководство KDIGO* по ведению пациентов после трансплантации почки

Перевод с английского Е.В. Петрушина, научные редакторы М.М. Каабак, А.В. Пинчук

**B.L. Kasiske¹, M.G. Zeier², J.R. Chapman³, J.C. Craig⁴, H. Ekberg⁵,
C.A. Garvey⁶, M.D. Green⁷, V. Jha⁸, M.A. Josephson⁹, B.A. Kiberd¹⁰, H.A. Kreis¹¹,
R.A. McDonald¹², J.M. Newmann¹³, G.T. Obrador¹⁴, F.G. Vincenti¹⁵, M. Cheung¹⁶, A. Earley¹⁷,
G. Raman¹⁷, S. Abariga¹⁷, M. Wagner¹⁷, E.M. Balk¹⁷**

¹Hennepin County Medical Center, Department of Medicine, Minneapolis, Minnesota, USA; ²University Hospital of Heidelberg, Department of Medicine, Heidelberg, Germany; ³Westmead Hospital, Department of Renal Medicine, Westmead, Australia; ⁴The Children's Hospital at Westmead, Department of Nephrology, Westmead, Australia; ⁵Lund University, Malmö, Department of Nephrology and Transplantation, Sweden; ⁶University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA; ⁷Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Infectious Diseases, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; ⁸Postgraduate Medical Institute, Chandigarh, India; ⁹University of Chicago, Department of Medicine, Section of Nephrology, Chicago, Illinois, USA; ¹⁰Dalhousie University, Department of Medicine, Halifax, Canada; ¹¹Université Paris Descartes & Hospital Necker, Service de Transplantation, Paris, France; ¹²University of Washington, Seattle Children's Hospital, Division of Nephrology, Seattle, Washington, USA; ¹³Health Policy Research & Analysis, Reston, Virginia, USA; ¹⁴Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico; ¹⁵University of California at San Francisco, Department of Medicine, Division of Nephrology, San Francisco, California, USA; ¹⁶National Kidney Foundation, New York, USA; ¹⁷Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Практическое клиническое руководство по наблюдению и лечению пациентов с пересаженной почкой предназначено для оказания помощи практикующим врачам, занимающимся лечением взрослых и детей, перенесших трансплантацию почки. Руководство разработано в соответствии с принципами доказательного метода, используемого в медицине, рекомендации по тактике ведения пациента основаны на систематических обзорах соответствующих клинических исследований. Критический анализ качества доказательств и степени убедительности рекомендаций проведен в соответствии с правилами GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation – расчет, разработка и оценка уровней степени убедительности рекомендаций). Содержит рекомендации по иммуносупрессии, мониторингу состояния трансплантата, профилактике и лечению инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, новообразований и других осложнений, которые являются наиболее распространенными среди реципиентов трансплантированной почки, включая гематологические нарушения и поражение костной ткани. Ограниченность имеющихся доказательств, особенно в связи с отсутствием конкретных результатов клинических испытаний, является предметом обсуждения, в соответствии с ними приведены предложения для будущих исследований.

Ключевые слова: тактика ведения пациента с каким-либо заболеванием, болезни почек, улучшение глобальных результатов лечения (организация KDIGO), трансплантация почки, практическое руководство, систематический обзор.

*American Journal of Transplantation. – 2009. – Vol. 9 (Suppl. 3). – P. 6 – 9.

ГЛАВА 2. НАЧАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

2.1. Мы рекомендуем использовать комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов в качестве поддерживающей терапии, включая ингибиторы кальциневрина и антипролиферативные препараты, с приемом или без приема кортикостероидов (1B).

2.2. Мы предлагаем применять такролимус как первоочередной ингибитор кальциневрина (2A).

2.2.1. Мы предлагаем начинать прием такролимуса или циклоспорина А до или во время трансплантации, а не откладывать их назначение до наступления первых признаков функции трансплантата (2D такролимус; циклоспорин А 2B).

2.3. Мы предлагаем применять микофенолаты в качестве препаратов выбора из группы антипролиферативных препаратов (2B).

2.4. Мы предлагаем отменять кортикостероиды в течение первой недели после трансплантации пациентам, имеющим низкий иммунологический риск и получающим индукционную терапию (2B).

2.5. Мы рекомендуем не начинать прием ингибиторов пролиферативного сигнала до тех пор, пока не восстановилась функция трансплантата и не произошло заживление операционных ран (1B).

Вводная информация

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия является долгосрочным методом предотвращения развития острого отторжения и ухудшения функции трансплантата.

Терапия должна быть начата до или во время трансплантации, первоначальный состав препаратов может быть использован вместе с индукционной терапией или без нее.

Используются различные сочетания лекарственных препаратов для достижения достаточной иммуносупрессии при минимальной токсичности отдельных препаратов.

Поскольку риск острого отторжения наиболее высок в течение первых 3 мес после пересадки, в это время используются более высокие дозы лекарственных средств, которые затем у стабильных пациентов сокращаются для минимизации токсичности.

В этом руководстве рассматриваются такие антипролиферативные препараты, как аза-

тиоприн и микофенолаты (селлсепт либо покрытый кишечнорастворимой оболочкой микофенолат натрия – майфортик).

Кортикостероиды традиционно считаются опорными препаратами поддерживающей иммуносупрессивной терапии пациентов после пересадки почки. Однако побочные эффекты гормональных препаратов заставили начать поиски протоколов поддерживающей иммуносупрессивной терапии, исключающих или минимизирующих их использование.

Обоснование

- Использование комбинаций сниженных доз различных по механизму действия препаратов может дать дополнительный иммуносупрессивный эффект при меньшей токсичности.
- Чем ранее достигнут терапевтический уровень ингибиторов кальциневрина в крови, тем более эффективными они будут в предотвращении острого отторжения.
- Не существует разумных причин для задержки начала приема ингибиторов кальциневрина, и не существует никаких доказательств, что задержка начала их приема предотвращает или снижает риск развития отсроченной функции трансплантата.
- По сравнению с циклоспорином А, такролимус уменьшает риск развития острого отторжения и увеличивает выживание трансплантата в течение первого года после трансплантации.
- Низкие дозы такролимуса, по сравнению с более высокими дозами, минимизируют риск развития впервые возникшего посттрансплантационного сахарного диабета.
- По сравнению с плацебо и азатиоприном, микофенолаты уменьшают риск развития острого отторжения; есть некоторые доказательства, что микофенолаты увеличивают долгосрочное выживание трансплантата, по сравнению с азатиоприном.
- Отказ от использования кортикостероидов как поддерживающей терапии за пределами первой недели после трансплантации почки уменьшает риск развития побочных эффектов, не влияя на выживание трансплантата.
- Прием ингибиторов пролиферативного сигнала вместо ингибиторов кальциневрина или в качестве дополнительной терапии не дал существенных положительных результатов, притом что эти препараты имеют существенные ранние и поздние побочные эффекты.

Ингибиторы кальциневрина

Сроки назначения. Теоретически, чем ранее будет достигнут терапевтический уровень ингибиторов кальциневрина в крови, тем более эффективны, вероятно, они окажутся в предотвращении острого отторжения. Однако существуют также теоретические данные, что раннее использование ингибиторов кальциневрина может увеличить частоту и тяжесть отсроченной функции трансплантата. Проводились рандомизированные контролируемые исследования по сравнению раннего и позднего назначения ингибиторов кальциневрина после трансплантации. В трех рандомизированных контролируемых исследованиях ($N = 338$) не было установлено никакой разницы в частоте развития отсроченной функции трансплантата при раннем или более позднем назначении ингибиторов кальциневрина. В пяти рандомизированных контролируемых исследованиях ($N = 620$) не было установлено никакой разницы в частоте развития острого отторжения, гибели трансплантата или утраты функции почек при раннем или более позднем начале использования ингибиторов кальциневрина. В общей сложности, эти рандомизированные контролируемые исследования свидетельствуют о том, что нет никаких оснований задерживать начало приема циклоспорина А.

Нет аналогичных исследований по использованию такролимуса, но предполагается, что при медикаментозных режимах, включающих индукционную терапию и низкие дозы такролимуса, уменьшается риск ранней нефротоксичности ингибиторов кальциневрина и может быть достигнута оптимальная профилактика острого отторжения. Существует небезосновательное мнение, что нет существенной разницы между ранним и более поздним назначением циклоспорина А. Это мнение не является достоверным, поскольку отсутствуют результаты исследований лекарственных схем с применением такролимуса (см. профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 11–13 на http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KITxpGL_SupplementaryTables.pdf).

Такролимус и циклоспорин. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показывает уменьшение случаев острого отторжения и увеличение сроков выживания трансплантата при применении такролимуса, по сравнению с циклоспорином А. Из каждых 100 пациентов, получающих лечение такролимусом вместо циклоспорина А, в течение первого года 12 паци-

ентов были бы защищены от острого отторжения, два пациента были бы защищены от потери трансплантата, однако у пятерых мог бы развиться впервые выявленный пострасплатационный сахарный диабет. В этом метаанализе рандомизированных контролируемых исследований объединены пациенты, получавшие циклоспорин А в оригинальном виде и в виде микроэмульсии (циклоспорин А-МЕ). Это исследование также показало связь между низкими дозами такролимуса и относительно более высоким риском гибели трансплантата, при этом более высокие дозы такролимуса были связаны с повышенным риском развития впервые выявленного пострасплатационного сахарного диабета.

Рандомизированные контролируемые сравнительные исследования эффективности такролимуса и циклоспорина А-МЕ с сопутствующим использованием азатиоприна и кортикостероидов, в отсутствие индукции, показали снижение частоты развития острого отторжения при терапии такролимусом; например 22 против 42 на сроке 12 мес соответственно ($p = 0,001$). Разница в частоте развития острого отторжения между двумя видами ингибиторов кальциневрина перестает наблюдаться в случае сопутствующего использования селлсепта вместо азатиоприна; например, 4 % против 6 % для такролимуса против циклоспорина А-МЕ, или 7 % против 10 % на сроке 6 мес. Кроме того, есть доказательства, что субклиническое отторжение (наличие признаков острого отторжения на плановой биопсии на фоне стабильной функции трансплантата) может быть более эффективно купировано приемом такролимуса и селлсепта, по сравнению с циклоспорином А и селлсептом; 15 % против 39 % ($p = 0,05$).

Очень большое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ($N = 1645$; исследование «Симфони») показало лучшую функцию трансплантата, лучшую профилактику острого отторжения (12,3 %) и лучшее выживание трансплантата (96,4 %) на сроке 12 мес при индукции даклизумабом и приеме низких доз такролимуса (C_0 3–7 нг/мл). Сравнимые группы включали в себя пациентов, получавших низкие дозы циклоспорина А и низкие дозы сиролимуса, в обоих случаях с индукцией даклизумабом, и получавших циклоспорин А в стандартных дозах без индукции. Все пациенты получали селлсепт (2 г/день) и кортикостероиды.

Не существует единого определения впервые возникшего пострасплатационного сахарного диабета, используемого в литературе.

Таким образом, имеется большой разброс данных по его встречаемости. Исследования, показавшие разницу между такролимусом и циклоспорином А, по случаям впервые возникшего посттрансплантационного сахарного диабета, нарушению толерантности к глюкозе или использованию антидиабетического лечения, отдают предпочтение циклоспорино А; например, 17 % против 9 % ($p = 0,01$; такролимус против циклоспорино А).

Другие исследования показали меньшую встречаемость и отсутствие существенного различия. Одной из причин такого разброса в результатах могут быть различия в использовании кортикостероидов в качестве поддерживающей терапии и лечении острого отторжения. Действительно, использование безстероидного протокола было связано с более низким уровнем встречаемости впервые возникшего посттрансплантационного сахарного диабета. В целом же, имеются убедительные доказательства о преимуществе приема такролимуса перед циклоспорином А (см. профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 8–10).

Нет четких доказательств различия, с точки зрения смертности пациентов, частоты возникновения злокачественных новообразований, инфекций, отсроченной функции трансплантата или артериального давления. Есть доказательства, что холестерол, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) (но не липопротеины высокой плотности (ЛПВП)), частота острого отторжения и утраты трансплантата выше при приеме циклоспорино А, нежели такролимуса. Однако существуют также доказательства того, что впервые возникший посттрансплантационный сахарный диабет возникает чаще при использовании такролимуса, чем циклоспорино А, а значит, существует четкий компромисс в различных исходах для пациентов, принимавших эти два вида ингибиторов кальциневрина.

Дозирование ингибиторов кальциневрина. Дозировка ингибиторов кальциневрина имеет большое значение и требует дальнейшего изучения. Существует несколько исследований по сравнению эффективности приема различных доз или целевых уровней одних и тех же препаратов, в которых базовая иммуносупрессия сохранялась постоянной в обеих группах. Косвенные сопоставления и отдельные исследования показали, что высокие дозы могут увеличить риск развития побочных эффектов, а малые – частоту острого отторжения. Стандартная доза такро-

лимуса может быть определена на основании рекомендаций производителей (Astellas Pharma, Токио, Япония) – это дозировка, позволяющая достичь 12-часовой концентрации (C_0) около 10 (5–15) нг/мл.

Низкие дозы такролимуса недавно были использованы в исследовании «Симфони» и определены как $C_0 \approx 5,5$ (3–7) нг/мл.

Стандартная доза циклоспорино А может быть определена как доза, позволяющая достичь $C_0 \approx 200$ нг/мл (150–300) (30) или C_2 1400–1800 нг/мл в раннем и 800–1200 нг/мл – в отдаленном периоде после трансплантации. Низкие дозы циклоспорино А были использованы в некоторых недавних клинических исследованиях и были определены как позволяющие достичь $C_0 \approx 75$ (50–100) нг/мл.

Антипролиферативные препараты

Микофенолата Мофетил. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что селлсепт (2 или 3 г, но не 1 г ежедневно) значительно лучше предотвращает острое отторжение, чем плацебо. Это было показано при использовании в качестве сопутствующей терапии стероидов и такролимуса либо циклоспорино А. Например, острое отторжение на сроке 6 мес было сокращено с 55 % на фоне плацебо до 30 и 26 % с приемом селлсепта в дозировке 2 и 3 г ежедневно. Было показано улучшение выживания трансплантата на 5–7 % через 12 мес при приеме селлсепта, но эти исследования оказались недостаточно достоверны. Не было никаких существенных различий в выживании пациентов, функции трансплантата, возникновении злокачественных новообразований, посттрансплантационного сахарного диабета, развитии инфекций или побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как диарея, хотя возможно есть доказательства того, что более высокие дозы селлсепта вызывают диарею чаще, чем более низкие дозы.

Подавление функции костного мозга наблюдалось чаще при приеме селлсепта, по сравнению с плацебо.

В целом, есть убедительные доказательства об общем преимуществе приема микофенолата мофетила по сравнению с плацебо в целях предотвращения острого отторжения, но существуют также и неубедительные доказательства по общей оценке состояния пациента и трансплантата (см. профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 14–15).

Рандомизированные контролируемые исследования, сравнивавшие селлсепт и азатиоприн, показали некоторые важные несоответствия. В последнем метаанализе 19 исследований среди 3143 пациентов селлсепт был связан с меньшей частотой развития острого отторжения ($RR = 0,62$, доверительный интервал [CI] $0,55-0,87$, 95 %) и улучшением выживания трансплантата ($RR = 0,76$; $0,59-0,98$). Однако не было установлено различий в выживании пациентов и функции почечных трансплантатов.

Также не было установлено различий в частоте встречаемости основных побочных эффектов (например, инфекция, ЦМВ, лейкопения, анемия и злокачественные новообразования) при приеме селлсепта и азатиоприна, но диарея оказалась более распространена на фоне приема микофенолата мофетила ($1,57 RR$; 95 % CI $1,33-28,6$).

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях обнаружено, что прием селлсепта уменьшает риск острого отторжения в срок до 6 мес; например, с 36 % при приеме азатиоприна ($100-150$ мг/день) до 20 % при использовании селлсепта (2 г/день), при назначении циклоспорина А и стероидов как сопутствующей терапии, и с 38 до 20 % при сопутствующей индукции. Кроме того, сокращение частоты острого отторжения с 29 до 7 % было отмечено при сопутствующем использовании такролимуса, стероидов и индукции, при условии назначения селлсепта в дозе 2 г/сут (но не 1 г/сут).

Напротив, другое исследование показало меньшее снижение частоты острого отторжения через 6 мес с 23 % при приеме азатиоприна ($100-150$ мг/день) до 18 % при приеме селлсепта (2 г/сут), однако эта разница не оказалась статистически достоверной. Пациенты в этом исследовании также получали циклоспорин А-МЕ и стероиды.

Вместе с тем, другие исследователи, используя те же сопутствующие препараты и циклоспорин А-МЕ, показали значительное сокращение случаев острого отторжения с 27 % на азатиоприне до 17 % на селлсепте 2 г/сут при наблюдении в течение 12 мес. На третьем этапе этого исследования пациенты получали микофенолата мофетил с 0 по 90 день и впоследствии азатиоприн. При этом частота развития острого отторжения сохранялась на уровне 17 %, как и у пациентов, принимавших селлсепт в течение всего периода проведения исследования.

Таким образом, достоверные данные показывают в целом положительный эффект применения селлсепта в сравнении с азатиоприном

для профилактики развития острого отторжения, но по общей оценке состояния пациентов эти доказательства имеют лишь среднюю степень убедительности.

Из-за значительно более высокой стоимости микофенолата мофетила и увеличения количества побочных эффектов, по сравнению с азатиоприном, нет несомненной выгоды использования микофенолатов, поэтому приходится прибегать к компромиссному решению (см. профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 16–18). Анализ данных обсервационного регистра продемонстрировал либо небольшие улучшения (4 %) выживаемости трансплантата при приеме селлсепта в сравнении с азатиоприном, либо, по последним данным, отсутствие улучшения выживаемости пересаженной почки. Однако по ряду причин результаты ретроспективного анализа данных обсервационных регистров требуют очень осторожной интерпретации.

Сравнение Микофенолата Мофетил и Майфортика. Одно из исследований было посвящено оценке эффективности приема селлсепта в дозе 2 г/сут ежедневно в сравнении с приемом майфортика $1,44$ г/сут. Ежедневно, при одновременном использовании циклоспорина А-МЕ, стероидов как с одновременным назначением индукционной иммуносупрессии, так и без нее. Не выявлено значительных различий в частоте острого отторжения (24 против 23 %), общей выживаемости пациентов, сроке жизнеспособности трансплантата или частоте возникновения злокачественных новообразований и инфекций. Не отмечено разницы в частоте развития нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (80 против 81 %) несмотря на то, что потенциальное снижение частоты развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и явилось стимулом разработки майфортика.

Еще одно исследование, в котором оценивалась возможность конверсии с одного препарата на другой, также не обнаружило достоверных различий в исследуемых параметрах. Краткая информация о сравнительных исследованиях селлсепта и майфортика доступна во вспомогательных табл. 25–26.

Глюкокортикостероиды

Отказ от стероидов и их отмена. Обоснование для минимизации использования кортикостероидов является убедительным и основано на точно установленных рисках развития ожирения,

остеопороза, аваскулярного некроза, катаракты, диабета, гипертонии и дислипидемии. Эти риски не являются постоянными и варьируют в зависимости от сопутствующих факторов, таких как предрасполагающий метаболический синдром и возраст. С другой стороны, кортикостероиды были основными препаратами иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки на протяжении десятилетий, и данные исследований, оценивавших минимизацию применения стероидов, являются одиночными, по сравнению с большим количеством исследований, которые включали гормоны в оцениваемые режимы. Кроме того, многие из побочных эффектов, объясняющихся приемом кортикостероидов, отмечались лишь на фоне приема высоких доз.

Менее точно установлена связь между основными побочными эффектами этой группы препаратов и их малыми дозами (например, преднизон 5 мг/сут), которые обычно используются для долговременной поддерживающей иммуносупрессии. Исследования показали, что отмена кортикостероидов как средства поддерживающей иммуносупрессии, если она проводится в период от нескольких недель до нескольких месяцев после трансплантации, связана с высоким риском острого отторжения.

В последних исследованиях изучали, возможно ли безопасно лечить, избегая использования стероидов (прекращение приема кортикостероидов в течение первой недели после трансплантации). В основном эти исследования показали большую частоту острого отторжения, но меньший уровень долгосрочных побочных эффектов. К сожалению, методы проведения этих исследований затрудняют однозначную интерпретацию результатов. В целом, имеются достаточно убедительные доказательства для компромисса между отказом/ранней отменой стероидов, по сравнению с сохранением поддерживающей стероидной терапии, с большей частотой гормональночувствительного острого отторжения, но меньшей частотой развития побочных эффектов, связанных с их использованием (см. профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 19–21).

Ингибиторы пролиферативного сигнала

Режимы, использующие ингибиторы пролиферативного сигнала сиролимус и эверолимус, были изучены в сравнении с другими режимами иммуносупрессии в клинических исследованиях после

трансплантации почки. Например, как замена азатиоприна, селлсепта или ингибиторов кальциневрина, а также в сочетании с ингибиторами кальциневрина (в случаях использования как высоких, так и низких доз).

Использование ингибиторов пролиферативного сигнала в контексте хронического повреждения трансплантата описано в гл. 7.

Ингибиторы пролиферативного сигнала имеют ряд побочных эффектов, которые ограничивают их использование и включают в себя дислипидемию и угнетение функции костного мозга.

При сравнении с большим количеством других иммуносупрессивных протоколов в рандомизированных контролируемых исследованиях ни в одном из них достоверно не выявлено улучшения выживаемости трансплантатов или реципиентов.

Ингибиторы пролиферативного сигнала как замена антипролиферативных агентов. В метаанализе 11 исследований с участием 3966 пациентов после трансплантации почки, оценивающих ингибиторы пролиферативного сигнала в качестве замены азатиоприна или селлсепта, не было установлено никаких различий в выживаемости трансплантатов или пациентов. Ингибиторы пролиферативного сигнала, по-видимому, снижают риск развития острого отторжения ($RR=0,84$, $CI=0,71-0,99$; 95 %; $p=0,04$), но функция трансплантата, как и липидный профиль, были оценены как лучшие при использовании азатиоприна или селлсепта.

Ингибиторы пролиферативного сигнала как замена ингибиторов кальциневрина. В метаанализе восьми исследований с участием 750 пациентов, оценивавших ингибиторы пролиферативного сигнала в качестве замены ингибиторов кальциневрина, не было обнаружено различий в частоте развития острого отторжения, хронической трансплантационной нефропатии, выживаемости трансплантатов и реципиентов. Прием ингибиторов пролиферативного сигнала был связан с более высокой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), но также и с повышенным риском развития миелосупрессии и дислипидемии.

Ингибиторы пролиферативного сигнала в сочетании с ингибиторами кальциневрина. Комбинированного использования ингибиторов пролиферативного сигнала и ингибиторов кальциневрина следует избегать, поскольку эти агенты вызывают нефротоксичность друг друга, особенно при использовании в раннем периоде после трансплантации.

В качестве долгосрочной поддерживающей терапии ингибиторы пролиферативного сигнала в сочетании с ингибиторами кальциневрина были использованы в двух разных режимах. Восемь исследований с участием 1360 пациентов дали оценку использованию низких доз ингибиторов пролиферативного сигнала и стандартных доз ингибиторов кальциневрина в сравнении со стандартными дозами ингибиторов пролиферативного сигнала и низкими дозами ингибиторов кальциневрина – риск развития острого отторжения увеличивается на 30 %, но не влияет на выживаемость трансплантата.

Еще в 10 исследованиях с участием 3175 пациентов, оценивающих эффективность высоких и низких доз ингибиторов пролиферативного сигнала в сочетании с фиксированной дозой ингибиторов кальциневрина, выявлена меньшая частота острого отторжения, но более низкий уровень СКФ при использовании высоких доз. При этом существенных улучшений в состоянии пациентов не выявлено.

Достаточно убедительные доказательства по сиролимусу демонстрируют, в целом, отрицательный эффект его использования без улучшения выживаемости трансплантатов и пациентов; токсичность ингибиторов кальциневрина потенциально возрастает при одновременном назначении сиролимуса (см. профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 22–24).

Научно-исследовательские рекомендации

Долгосрочное рандомизированное контролируемое исследование, которое имеет адекватную статистическую силу для выявления различий в частоте развития острого отторжения и серьезных побочных эффектов, является объективной необходимостью для определения, перевешивают ли преимущества отказа/отмены стероидов причиняемый ими вред?