

Практическое клиническое руководство KDIGO* по ведению пациентов после трансплантации почки

Перевод с английского Е.В. Петрушина

**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 & Hôpital 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, 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. 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 которыми 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 3. ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

3.1. Мы предлагаем использовать самые низкие из запланированных доз иммуносупрессивных лекарственных препаратов к окончанию периода в 2–4 мес после трансплантации, если не было острого отторжения (2 С).

3.2. Мы предлагаем скорее продолжать прием CNIs, чем прекращать его (2 В).

3.2. Если преднизолон используется дольше, чем в течение первой недели после трансплантации, мы предлагаем скорее продолжать прием преднизолона, чем отменять его (2 С).

Вводная информация

Использование высоких доз иммуносупрессивных препаратов на ранней стадии после трансплантации (когда риск острого отторжения наиболее высок) с последующим снижением (по мере уменьшения риска острого отторжения) эмпирически было опорным принципом долгосрочной иммуносупрессивной терапии с самого начала трансплантации почек.

Однако не существует рандомизированных исследований, подтверждающих верность такой терапевтической стратегии.

Обоснование

- Если низкие дозы CNI не применялись во время трансплантации, то уменьшение дозы CNI через 2–4 мес после трансплантации может снизить токсичность, все еще позволяя предотвращать острое отторжение.

- RCTs показывают, что отмена CNI увеличивает риск развития острого отторжения трансплантата, не влияя на его выживаемость.

- RCTs показывают, что отмена стероидов позже 3 мес после пересадки повышает риск развития острого отторжения.

- Различные иммуносупрессивные лекарства имеют разные профили токсичности. Подверженность пациентов неблагоприятным воздействиям препаратов также различна и имеет индивидуальную вариабельность.

Сокращение доз CNI

Хотя не существует RCTs, сравнивающих снижение дозы с сохранением первоначаль-

ных высоких доз и целевых уровней, стратегия минимизации была успешно использована в большинстве RCTs.

Предполагается, что иммунная система постепенно адаптируется к чужеродным антигенам трансплантата, и тем самым снижается необходимость в поддержании высокого уровня иммуносупрессии.

Существует огромная индивидуальная вариабельность, и для некоторых пациентов с высоким риском иммунологических осложнений (острого и хронического отторжения) может потребоваться продолжение терапии более высокими дозами иммуносупрессивных препаратов по сравнению с большинством пациентов.

В широком спектре исследований прямо и косвенно сравнивали эффекты различных доз CNI, как правило, определяемых различными целевыми уровнями концентрации.

В RCTs, в которых CNI комбинировали с mTORi (восемь RCTs, 1178 пациентов), когда использовали либо низкие дозы mTORi и стандартные дозы CNI, или более высокие дозы mTORi с низкими дозами CNI, стандартная доза CNI была связана с более низкими показателями острого отторжения (RR 0,67), но и более низкой GFR (9 mL/min/1,73 м²).

Такие исследования позволяют предположить, что варьирование доз CNI может менять баланс пользы и вреда.

Функция трансплантата может быть улучшена путем минимизации CNI, что ведет к снижению хронического повреждения трансплантата, но также может быть ухудшена при развитии острого отторжения.

Самые сильные доказательства этого следуют из RCTs, в которых непосредственно сравнивали использование низких и высоких доз CNI (четыре RCTs, 1256 пациентов).

В этих испытаниях не было никаких различий в результатах (включая выживаемость трансплантата) за исключением GFR, которая была лучше при низком уровне CNI в двух из четырех исследований.

Низкое качество доказательств не позволяет сделать однозначный вывод о явном преимуществе или вреде использования низкой дозы CNI в сравнении со стандартной (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. № 27–29 на http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KITxpGL_SupplementaryTables.pdf).

Профили токсичности иммуносупрессивных препаратов

Используя косвенные сопоставления исследований в отношении различных доз CN1, риск возникновения диабета и потери трансплантата снижался при применении низких доз.

Однако существуют единичные данные по относительному эффекту конкретных целевых значений концентраций CN1 из равнозначных исследований в отличие от широкого круга исследований по сравнению высоких и низких доз.

Поддерживающая терапия на низких дозах CN1

Идея полной отмены CN1 после окончания периода пикового риска иммунологически опосредованных осложнений (3 мес) является привлекательной, принимая во внимание осложнения длительной экспозиции CN1.

Однако RCTs исследования полной отмены CN1 показывают, хотя и происходит некоторое улучшение функции трансплантата, риск острого отторжения значительно возрастает без четкого улучшения выживания трансплантата (восемь RCTs, 1891 пациент).

Как уже говорилось выше, CN1 можно свести к минимуму путем назначения низкой дозы CN1, сохраняя при этом достаточный уровень иммуносупрессии. Среднего качества доказательства свидетельствуют о явном вреде полной отмены CN1 (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. № 30–32).

Отмена стероидов

Долгосрочное ведение пациента на стероидах может привести к гипертонии, NODAT, остеопорозу, переломам и дислипидемии, что может повлиять на выживаемость трансплантата. Однако долгосрочное ведение пациента на стероидах может предотвращать острое отторжение и иммунологически опосредованную утрату трансплантата.

В шести RCTs на 1519 KTRs отмена стероидов привела к увеличению случаев острого отторжения без явного улучшения состояния пациента или трансплантата, за исключением снижения общего уровня холестерина в группе, где стероиды отменили.

Низкого качества доказательства свидетельствуют о наличии явного вреда от отмены стероидов (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательную табл. № 33).

Индивидуальный подбор иммуносупрессивных лекарств, исходя из профиля рисков конкретного пациента (риск острого отторжения и риск побочных эффектов), считается стандартной практикой, есть несколько исследований, описывающих, как это следует делать.

Существуют некоторые данные об относительной заболеваемости и тяжести побочных эффектов, собранные в ходе клинических исследований и обсервационных анализов. Однако стандартные определения для обозначения побочных эффектов иммуносупрессивных лекарственных препаратов до сих пор не выработаны. Сбор данных обычно опирается на спонтанные отчеты исследователей, что может привести к серьезным недооценкам. По этим и другим причинам качества данных о побочных эффектах препаратов является весьма низким. Отмена конкретных препаратов у отдельного пациента с имеющимися побочными эффектами не обязательно приводит к клиническому улучшению. Тем не менее отмена или замена препаратов является логичным ходом в терапии, если преимущества (уменьшение симптомов) могут перевесить вред (острое отторжение).

Случаи NODAT могут быть вызваны или усугублены приемом кортикостероидов, такролимуса, mTORi и в меньшей степени CsA. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе или в случае NODAT уменьшение дозы или отмена приема стероидов может быть полезной. Если этого недостаточно, можно рассмотреть вариант перехода от такролимуса к CsA-ME.

Дислипидемия может быть вызвана или усугублена кортикостероидами, CsA и особенно mTORi. Пациентам со значительным уровнем дислипидемии до или после трансплантации, вероятно, следует избегать назначения mTORi.

- Гипертония может быть вызвана или обострена кортикостероидами, CsA и в меньшей степени такролимусом. Для пациентов с отклонениями по уровню артериального давления, несмотря на достаточную гипотензивную терапию, может оказаться полезным сокращение или отмена стероидов или CN1.

- Остеопения может быть вызвана или обострена кортикостероидами и, возможно, CsA и такролимусом. Сокращение или отмена стероидов может оказаться полезным.

- Миелосупрессия может быть вызвана или обострена приемом MMF, азатиоприна и mTORi. Контроль уровня площади под кривой концентрация–время (AUC) для микофеноловой кислоты (MPA) и возможное снижение дозы MMF или азатиоприна являются первыми из предлагаемых мер при возникновении анемии или лейкопении.

- Замедленное заживление ран может быть вызвано или обострено приемом mTORi. Пациентам, у которых наблюдается замедленное заживление ран при приеме mTORi, может помочь конверсия с mTORi на CNI.

- Диарея, тошнота и рвота могут быть вызваны или обострены приемом MMF и такролимуса. Мониторинг MPA AUC и концентрации такролимуса (C0) может помочь уменьшить эти ослож-

нения. Но прежде всего необходимо исключить устранимые, сопутствующие причины, отличные от токсического действия иммуносупрессантов. В одном из последних исследований около половины пациентов получили положительный эффект от противoinфекционной терапии (58). Сокращение MMF или замена MMF азатиоприном должны рассматриваться только после исключения устранимых, сопутствующих причин.

- Протеинурия может быть вызвана или обострена приемом mTORi. Целесообразно рассмотреть возможность отмены mTORi пациентам со стойкими показателями экскреции белка в моче на уровне более 500–1000 мг/сут.

- Ухудшение функции почек может быть вызвано или обострено приемом CsA и такролимуса.