

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**

¹ Hennepin County Medical Center, Department of Medicine, Minneapolis, Minnesota, USA;

² University Hospital of Heidelberg, Department of Medicine, Heidelberg, Germany;

³ Westmead Hospital, Department of Renal Medicine, Westmead, Australia;

⁴ The Children's Hospital at Westmead, Department of Nephrology, Westmead, Australia;

⁵ Lund University, Malmö, Department of Nephrology and Transplantation, Sweden;

⁶ University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA;

⁷ Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Infectious Diseases, Pittsburgh, Pennsylvania, USA;

⁸ Postgraduate Medical Institute, Chandigarh, India;

⁹ University of Chicago, Department of Medicine, Section of Nephrology, Chicago, Illinois, USA;

¹⁰ Dalhousie University, Department of Medicine, Halifax, Canada;

¹¹ Université Paris Descartes & Hospital Necker, Service de Transplantation, Paris, France;

¹² University of Washington, Seattle Children's Hospital, Division of Nephrology, Seattle, Washington, USA;

¹³ Health Policy Research & Analysis, Reston, Virginia, USA;

¹⁴ Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico;

¹⁵ University of California at San Francisco, Department of Medicine,
Division of Nephrology, San Francisco, California, USA;

¹⁶ National Kidney Foundation, New York, New York, USA;

¹⁷ Tufts 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.

ГЛАВА 4. СТРАТЕГИИ ПО СОКРАЩЕНИЮ РАСХОДОВ НА ПРЕПАРАТЫ*

4.1. Если большие расходы на препараты являются препятствием для проведения трансплантаций, стратегия минимизации расходов является допустимой и приемлемой даже при использовании препаратов более низкого качества в связи с более высоким уровнем выживаемости пациентов и качества жизни после трансплантации по сравнению с диализом (уровень не дифференцирован).

4.1.1. Мы предлагаем следующие варианты стратегии, снижающей расходы на иммуносупрессивные препараты:

- применение биологических агентов для индукции только у пациентов, имеющих повышенный риск развития острого отторжения (2C);
- использование кетоконазола для снижения дозы ингибиторов кальцинейрина (2D);
- применение негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов для снижения дозы ингибиторов кальциневрина (2C);
- использование азатиоприна вместо микофенолатов (2B);
- применение генериков, подтвердивших свою биоэквивалентность в надежных клинических испытаниях (2C);
- долгосрочное использование преднизона (2C).

4.2. Не применять генерики, которые не были сертифицированы независимым регулирующим органом и не удовлетворяют каждому из следующих критериев сравнения с референсными (оригинальными) препаратами (уровень не дифференцирован):

- содержат те же активные вещества в качестве ингредиентов;
- идентичны по силе воздействия, дозировке, форме выпуска и способу назначения;
- имеют аналогичные показания к применению;
- биоэквивалентны в соответствующих исследованиях по биодоступности;
- удовлетворяют однотипным требованиям для опознаваемости, силы воздействия, по чистоте и качеству серий;
- изготавливаются по строгим стандартам.

4.3. Важно, чтобы пациент и специалисты, ответственные за лечение, были поставлены в известность о любых изменениях относительно рекомендаций по использованию и характери-

стикам любых иммуносупрессивных препаратов, включая генерики (уровень не дифференцирован).

4.4. При использовании генериков, доза которых контролируется по концентрации в крови, целесообразно корректировать дозу препарата так часто, как это необходимо для достижения желаемой концентрации (уровень не дифференцирован). Блокаторы кальциевых каналов; ингибиторы кальциневрина.

Вводная информация

Некоторые стратегии по экономии затрат могут обеспечить выполнение трансплантации даже тогда, когда расходы на иммуносупрессивные препараты чрезмерны. Использование генериков может существенно снижать стоимость лечения.

Иммуносупрессивная терапия с применением генериков – это использование препаратов, изготовленных и распространяющихся без патентной защиты, но структурно идентичных лекарственным препаратам, имеющим защищенное фирменное наименование.

Однако стандарты производства, распространения и контроля качества могут быть различными в разных фармацевтических компаниях. Как правило, регулирующие органы не требуют, чтобы эффективность и безопасность генериков были доказаны в независимых и полноценных клинических исследованиях. Для получения разрешения регулирующим органам производители генериков должны доказать лишь биоэквивалентность своей продукции оригинальным препаратам.

Однако генерики, одобренные FDA США, проходят тестирование с соблюдением жестких стандартов. Для одобрения FDA (www.fda.gov/cder/ogd; последнее обновление – 30 марта 2009 г.) генерики должны удовлетворять следующим требованиям:

- содержать те же активные вещества, что и оригинальные препараты (неактивные ингредиенты могут отличаться);
- быть идентичными по силе воздействия, дозировке, формам выпуска и способу назначения;
- иметь идентичные показания;
- являться биоэквивалентными;
- удовлетворять однотипным требованиям для опознаваемости, силы воздействия, по чистоте и качеству серий;

*Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl. 3): S16–S18.

- изготавливаться в соответствии со стандартами, предъявляемыми FDA в правилах производственной практики.

Аналогичным образом Европейское агентство по аттестации медицинских препаратов, также известное как *European Medicinal Agency* (www.emea.europa.eu/htms/human/raguidelines/data-generics/biosimilars.htm; последнее обновление – 30 марта 2009 г.), определяет генерик как лекарственный продукт при соблюдении следующих условий:

- тот же количественный и качественный состав ингредиентов в активных веществах, как у референсного препарата;
- та же фармацевтическая форма выпуска, как у референсного препарата;
- биоэквивалентность с референсным препаратом, подтвержденная соответствующими исследованиями по биодоступности.

Такролимус, циклоспорин, эверолимус, микофенолаты и азатиоприн доступны как генерики во многих странах мира. Однако эффективность и безопасность этих генериков может быть не всегда твердо установлена местными регулирующими органами, в обязанности которых входит подтверждение качества препаратов.

Обоснование

- При отсутствии возможности проведения диализа трансплантация почки остается единственным средством спасения жизни пациентов с терминальной стадией ХПН.
- Трансплантация почки является методом выбора для лечения терминальной стадии ХПН, поскольку общие затраты ниже, а результаты и качество жизни лучше в сравнении с диализом.
- Разумная экономия на затратах, не угрожающая безопасности пациентов, является преимуществом.
- Применение ингибиторов цитохрома P-450, таких как кетоназол и дилтиазем, позволяет достичь терапевтического уровня циклоспорина в крови при назначении более низких доз, тем самым сокращая затраты.
- Азатиоприн может быть использован для достижения практически аналогичной эффективности и безопасности терапии в сравнении с микофенолатами, но его стоимость гораздо меньше.
- Адекватно протестированные биоэквивалентные генерики также позволяют снизить затраты на лечение без ущерба для безопасности и

эффективности по сравнению с референсными препаратами.

Постоянный поддерживающий диализ недоступен для многих пациентов в ряде развивающихся стран Азии, Африки и Южной Америки. Больные, проживающие в отдаленных районах, также могут не иметь доступа к лечению методом диализа.

Трансплантация почки, особенно превентивная (до возникновения необходимости в диализе), может быть единственным реальным вариантом долгосрочной заместительной почечной терапии во многих регионах мира. Трансплантация является наиболее экономически эффективной формой заместительной почечной терапии и предлагает превосходящее качество жизни в сравнении с диализом.

По этим причинам в развивающихся странах существует растущий спрос на трансплантацию почки, и крайне важно обеспечить ее доступность. Даже когда иммуносупрессивные препараты доступны, их высокая цена может препятствовать их использованию, если недоступно надлежащее медицинское страхование. Ингибиторы кальциневрина в настоящее время составляют основу иммуносупрессивных режимов, однако их стоимость является долгосрочным финансовым бременем для пациентов в развивающихся странах.

Принудительное прекращение приема циклоспорина из-за высокой стоимости увеличивает риск острого отторжения и может приводить к неудовлетворительным отдаленным результатам.

Ингибиторы кальциневрина и пролиферативного сигнала (сиролимус и эверолимус) метаболизируются через систему печеночного микросомального ферментного окисления цитохрома P-450.

Наиболее часто используемые препараты, такие как противогрибковый агент кетоназол и негидропиридиновый блокатор кальциевых каналов дилтиазем, являются известными ингибиторами этой ферментной системы и повышают уровень этих иммуносупрессивных препаратов в крови. Это, в свою очередь, сокращает дозу, необходимую для поддержания терапевтических уровней препарата в крови.

Ряд исследований (таблица) показали, что кетоназол при использовании в дозе 50–200 мг/сут позволяет существенно сократить ежедневную дозу циклоспорина, такролимуса и сиролимуса, сохраняя при этом требуемую терапевтическую концентрацию препаратов в крови.

В одном из рандомизированных клинических исследований 51 пациент получал 100 мг/сут кетоназола вместе с циклоспорином. Контрольную группу составляли 49 пациентов. Максимальная

Таблица. Снижение затрат на CNI при одновременном использовании кетоконазола

Study/ исследование	CNI	Keto (N)	Control/ контроль (N)	Mean follow-up (months)/ среднее кол-во месяцев мониторинга	Ketoconazole, mg/day α /кетоконазол, мг/сут	Estimated cost reduction/ средний процент снижения затрат, %
First β	CsA	24	28	15	200	73
Butman	CsA	15	–	11	400	72
Keogh β	CsA	23	20	25	200	80
Sobh β	CsA	51	49	53	82,8	73
Carbajal	CsA	14	17	29	54 \pm 17	60
El-Dahshan β	Tac	35	35	24	100	53
Soltero	Tac	11	–	15	87	78

Примечания: CNI = calcineurin inhibitor; CsA = cyclosporine A; Keto = ketoconazole; Tac = tacrolimus. α – Fixed total once daily dose, or mean \pm standard deviation / фиксированная общая ежедневная доза, или среднее арифметическое \pm стандартное отклонение. β – RCT.

разница в дозировках достигалась к исходу 1-го месяца (76,5%) и в дальнейшем сохранялась на протяжении 10 лет (64,6%). Затраты на циклоспорин через 1 год снизились на 73%, через 5 лет – на 69% и через 10 лет – на 63% в группе пациентов, получавших данную терапию, в то время как в контрольной группе сокращение затрат составило лишь 13% и 20% через 1 год и 10 лет соответственно.

В другом исследовании 70 пациентов, которым назначали иммуносупрессивную терапию на основе такролимуса, случайным образом были поделены на получающих кетоконазол ($n = 35$) и не получающих кетоконазол (контрольная группа, $n = 35$). Снижение дозы такролимуса в обследуемой группе составило 58,7% через 6 месяцев и 53,8% – через 2 года, что привело к снижению стоимости на 56,9% и 52,2% соответственно.

Ни одно из этих исследований не показало никаких побочных эффектов этого подхода на функцию трансплантата.

Кетоконазол для абсорбции требует наличия кислой среды в желудке: следовательно, следует избегать сопутствующего использования агентов, которые препятствуют образованию кислоты желудочного сока. В сравнении с кетоконазолом сокращение доз, достигнутых при назначении дилтиазема, является более скромным. Следовательно, некоторые специалисты могли бы предположить, что негидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как дилтиазем, следует использовать лишь в ситуациях, где кетоконазол противопоказан. С другой стороны, если пациенты резко прекращают прием кетоконазола, то концентрация иммуносупрессивных препаратов может резко снизиться, что способно вызвать развитие острого отторжения.

Стремительное снижение концентрации препарата в крови менее вероятно при приеме негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, и таким образом риск острого отторжения может быть снижен. Кроме того, большинство реципиентов имеют артериальную гипертензию, требующую применения гипотензивных препаратов, и назначение блокаторов кальциевых каналов может служить двойной цели: достижению гипотензивного эффекта и сокращению затрат на поддерживающую иммуносупрессивную терапию.

Выбор между кетоконазолом и блокаторами кальциевых каналов должен быть индивидуально адаптирован к конкретной клинической ситуации и особенностям конкретного пациента.

Использование 2-часового мониторинга концентрации циклоспорина (C2) для корректировки дозы препарата не подходит для пациентов, получающих кетоконазол или дилтиазем.

Метаболические ингибиторы влияют на элиминацию, но не на абсорбцию циклоспорина или такролимуса, а поэтому сглаживают площадь под кривой. В этой ситуации распределение циклоспорина лучше коррелирует с C0, чем с C2. Корректировка дозы, основанная на уровне C2, в этом случае может привести к развитию циклоспориновой токсичности. В связи с этим для коррекции дозировки препаратов должен быть использован мониторинг минимальной концентрации.

Хотя микофенолаты считаются предпочтительными антиметаболитами, применяемыми после трансплантации почки, исследование по отмене стероидов на фоне микофенолатов показало, что больные, получавшие азатиоприн, достигали аналогичных долгосрочных результатов, что и боль-

ные, получавшие микрофенолаты, через 5,4 года медианного значения.

В этом исследовании в качестве ингибитора кальциневрина был использован циклоспорин в форме микроэмульсии. Срок госпитализации, частота острых отторжений и вероятность возвращения на диализ в двух группах были аналогичны. При анализе минимизации затрат микрофенолаты оказались в 15 раз дороже, чем азатиоприн. Это исследование (и отсутствие больших различий в результатах других аналогичных исследований) свидетельствует о том, что использование азатиоприна вместо микрофенолатов может быть приемлемым, если стоимость является важным моментом в лечении.

Множество генериков – циклоспорина, такролимуса, *mTOR*-ингибиторов и микрофенолатов – сегодня доступно во всем мире. Их использование варьируется в зависимости от регулирующего законодательства конкретной страны.

В большинстве стран для разрешения препарата к продаже требуется лишь доказать биоэквивалентность на небольшом числе пациентов. Но во многих странах генерики уже используются в течение более 10 лет, и их эффективность доказана реальными жизненными ситуациями.

Результаты прямых сравнений эффективности и токсичности с референсными препаратами для большинства генериков недоступны. Поэтому следует проявлять осторожность в выборе генериков для применения после трансплантации почки. В идеале генерики должны быть использованы только после того, как их безопасность и эффективность были подтверждены на практике.

ГЛАВА 5. МОНИТОРИНГ КОНЦЕНТРАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ*

5.1. Мы рекомендуем измерять уровень ингибиторов кальциневрина в крови (1B) и предлагаем делать измерения, по крайней мере, в следующем режиме:

- через день в течение ближайшего послеоперационного периода до тех пор, пока целевые уровни не будут достигнуты (2C);
- всякий раз в случае изменения дозировок препаратов или состояния пациента, которое может повлиять на уровень препаратов в крови (2C);

· всякий раз, когда наблюдается ухудшение функции почек, что может свидетельствовать о нефротоксичности или отторжении (2C).

5.1.1. Мы предлагаем проводить мониторинг уровня циклоспорина с использованием 12-часовых минимумов (C0), через 2 часа после введения дозы (C2) или сокращенного расчета площади под кривой (2D).

5.1.2. Мы предлагаем проводить мониторинг уровня такролимуса с использованием 12-часовых минимумов (C0, 2C).

5.2. Мы предлагаем проводить мониторинг уровня микрофенолатов (2D).

5.3. Мы предлагаем проводить мониторинг уровня *mTOR*-ингибиторов (2C).

Вводная информация

Циклоспорин А имеет узкое терапевтическое окно и изменчивую абсорбцию, даже в форме микроэмульсии.

Таким образом, дозировка циклоспорина должна быть индивидуализирована в поисках оптимального баланса между высоким уровнем концентрации препарата в крови, вызывающим токсичность, и низким, который может быть недостаточным для надежной профилактики отторжения.

Изменчивость абсорбции является наибольшей в течение первых 4 часов после введения дозы и в течение первых нескольких недель после трансплантации.

Нет исследований, сравнивавших иммуносупрессию с мониторингом концентрации препаратов и без нее; однако тот факт, что различный уровень препарата влияет на его эффективность и токсичность, является аргументом в пользу рекомендаций о проведении мониторинга и свидетельством его необходимости.

C0 – это концентрация, измеряемая в конце интервала приема (например, через 12 часов после приема препарата, если интервал введения составляет 12 часов), C2 – это концентрация через 2 часа после введения дозы и AUC0-4 – это площадь под кривой в течение первых 4 часов после приема препарата.

По сравнению с циклоспорином для анализа уровня концентрации в крови такролимуса доступно меньше данных.

* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S19–S20.

Микофеноловая кислота является активным метаболитом микофенолатов, и для контроля за их уровнем обычно используются ее молекулы.

Период полураспада *mTOR*-ингибиторов превышает 48 часов, поэтому целесообразен лишь мониторинг *C0*.

Для мониторинга уровня кортикостероидов в крови клинические методы отсутствуют.

Результаты фармакодинамических исследований мониторинга концентраций иммуносупрессивных препаратов и соответствующей коррекции их дозировки остаются предметом широкого интереса специалистов.

Однако не существует достаточно достоверных данных, подтверждающих эффективность фармакодинамического мониторинга.

Обоснование

Мониторинг *CsA*

Всасываемость циклоспорина может существенно возрастать в течение первых 1–2 недель после трансплантации. У реципиентов почечного трансплантата всасываемость препарата стабилизируется примерно к концу первого месяца.

Наиболее распространенные факторы, влияющие на уровень циклоспорина в крови, – это использование других препаратов, ингибирующих цитохром *P-450 3A4 (CYP3A4)* и (или) *P-гликопротеины*, диета и кишечная моторика.

Нет исследований, сравнивающих различные протоколы мониторинга; вместе с тем индивидуальная коррекция схемы мониторинга, исходя из ожидаемой вариабельности всасываемости препарата, представляет собой разумный эмпирический подход.

Нет данных, подтверждающих, что мониторинг уровня препарата в крови у стабильных пациентов спустя несколько недель после трансплантации является полезным.

Существует несколько клинических исследований по определению оптимальных целевых уровней препаратов в крови. Целевые концентрации обычно должны отражать особенности режима иммуносупрессивной терапии в целом, и поэтому конечные целевые показатели уровня препаратов в крови могут соответственно варьировать.

Например, целесообразно использовать более низкие уровни препарата в крови в раннем периоде после трансплантации в случаях, когда была применена индукция антителами.

В любом случае мониторинг уровня препаратов в крови для достижения целевой концентрации

позволяет найти грань между надежной профилактикой отторжения и появлением токсического эффекта.

C0 циклоспорина часто применяют для мониторинга в клинике, но он не имеет тесной корреляции с *AUC0–4*. Уровень препарата в крови через 2 часа после приема (*C2*) вместо 12 часов (*C0* – если интервал между приемом составляет 12 часов) был использован для мониторинга эффективности терапии циклоспорином в виде микроэмульсии. Хотя уровень *C2*, как представляется, более тесно коррелирует с *AUC0–4*, в 2 исследованиях не было выявлено различий в частоте развития острого отторжения, потерь трансплантатов или побочных эффектов в зависимости от того, по каким параметрам был осуществлен мониторинг состояния пациентов: по уровню *AUC0–4*, *C2* или *C0*.

В целом очень низкая убедительность предполагает неопределенный компромисс между использованием *C0/C2* (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 34–36 на <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>); таким образом, и уровень *C0*, и уровень *C2* являются приемлемыми способами мониторинга.

Мониторинг такролимуса

По мониторингу уровня такролимуса в крови проведено меньше исследований, чем по мониторингу циклоспорина. Вместе с тем имеющиеся данные свидетельствуют о том, что выгоды и вред мониторинга лекарственной терапии для этих двух препаратов аналогичны. Такролимус *C0* коррелирует с площадью под кривой такролимуса (как правило, $r > 0,8$). Эта взаимосвязь, по-видимому, более тесная в течение первых нескольких месяцев после трансплантации; однако существует высокая вариативность как среди разных пациентов, так и у одного и того же реципиента.

Так же, как и с циклоспорином, нет исследований по сравнению разных схем мониторинга такролимуса; вместе с тем индивидуальная корректировка расширения мониторинга, исходя из ожидаемой вариабельности всасывания препарата, представляет собой разумный эмпирический подход.

Целевые показатели такролимуса должны отражать особенности режима иммуносупрессивной терапии в целом и риск отторжения, более высокие целевые уровни уместны сразу после трансплантации, более низкие – позднее.

Мониторинг ММФ

Принято считать, что определение площади под кривой является лучшим инструментом измерения экспозиции микофеноловой кислоты.

Фармакокинетические исследования продемонстрировали слабую корреляцию C_0 с полной 12-часовой концентрацией препарата в крови.

Неспособность стратегии единичного отбора проб эффективно коррелировать с полной концентрацией, особенно сразу после приема препарата, подтверждена рядом исследований, изучавших различные стратегии применения ограниченного количества проб. Эти стратегии используют некоторое количество точек отбора проб, обычно между 2 и 4 часами, для расчета площади под кривой препарата. Микофенолаты обычно назначают в фиксированных дозах без регулярного мониторинга уровня микофеноловой кислоты в крови. Эффективность мониторинга лекарственной терапии при использовании микофенолатов остается спорной. Существующие исследования имеют серьезные ограничения и противоречивые результаты.

В раннем периоде после трансплантации МРА АUC может быть связана с меньшим риском острого отторжения, чем C_0 , но это подтверждено лишь единичным исследованием.

Существуют два исследования, показывающие, что установление различных целевых значений МРА АUC привело к различной частоте острого отторжения.

По данным нескольких обсервационных исследований также выявлено, что МРА АUC в раннем периоде после трансплантации коррелирует с частотой развития острого отторжения. Большинство исследований показало низкую корреляцию между фармакокинетическими параметрами МРА и частотой побочных эффектов.

Кроме того, замечены существенная вариативность фармакокинетических характеристик МРА у одного и того же пациента, а также все увели-

чивающееся количество различных препаратов, которые могут повлиять на биодоступность МРА.

Предполагаемый терапевтический диапазон МРА АUC₀₋₁₂ (30–60 лг/мл) целесообразен в раннем периоде после трансплантации и в случаях, когда микофенолаты используются в сочетании с циклоспорином.

В целом МРА C_0 1,0–3,5 мг/л коррелирует с АUC₀₋₁₂ (30–60 лг/мл) у пациентов, которые принимают циклоспорин. Краткая информация об исследованиях по мониторингу МРА представлена во вспомогательной таблице 37.

Мониторинг mTOR-ингибиторов

Фармакокинетические характеристики mTOR-ингибиторов (сиролимуса и эверолимуса) существенно различаются. Хотя время пиковой концентрации препаратов аналогично, период полураспада сиролимуса составляет около 60 часов у взрослых (у детей – 10–24 часа), а для эверолимуса – 28–35 часов.

В целом C_0 хорошо коррелирует с АUC₀₋₁₂.

Таким образом, C_0 , вероятно, является достаточно адекватным методом для мониторинга уровней mTOR-ингибиторов. Имеется ограниченное количество данных, позволяющих предположить, что C_0 mTOR-ингибиторов коррелирует с побочными эффектами.

Нет исследований, демонстрирующих, что мониторинг C_0 mTOR-ингибиторов позволяет снизить частоту развития острого отторжения или побочных эффектов.

Научно-исследовательские рекомендации

Необходимы рандомизированные клинические исследования с адекватной статистической убедительностью для определения рентабельности мониторинга лекарственной терапии для всех иммуносупрессивных агентов с измеряемыми уровнями препаратов в крови.