

Опыт применения адваграфы после трансплантации почки в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

**А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, Р.В. Сторожев, А.Г. Балкаров,
И.В. Дмитриев, Э.М. Балакирев**
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы»
Контакты: Шмарина Нонна Валерьевна, nonna_shm@mail.ru

Оценена эффективность адваграфы в качестве основного иммуносупрессанта у реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Подтверждена хорошая переносимость препарата. Отмечены удовлетворительные показатели восстановления функции почечного трансплантата после операции. Даны рекомендации по применению адваграфы в ранние сроки после трансплантации почки, в том числе при нарушении функции желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессия, адваграф.

Experience of using advagraf after kidney transplantation in the Sklifosofsky Research Institute for Emergency Medicine

**A.V. Pinchuk, N.V. Shmarina, R.V. Storozhev, A.G. Balkarov,
I.V. Dmitriev, E.M. Balakirev**
Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department

The efficiency of the advagraf as the main immunosuppressant in renal transplant recipients in the early postoperative period has been assessed. A good tolerability of the medicament has been confirmed. Satisfactory performance of renal graft function recovery after surgery was marked. Recommendations on the use of the advagraf in the early terms after kidney transplantation, including a condition of a violation of the gastrointestinal tract function.

Key words: kidney transplantation, immunosuppression, advagraf.

Введение

Одной из важнейших задач в трансплантологии является предупреждение отторжения трансплантата. Многие фармацевтические компании пытаются разработать оптимальный лекарственный препарат для подавления иммунной системы, который бы позволил найти идеальный баланс эффективности и безопасности. За последнее десятилетие было разработано немало иммуносупрессивных препаратов, часть из которых сегодня уже широко представлена в разнообразных протоколах иммуносупрессии после трансплантации почек, сердца, печени. Важным достижением последних лет является внедрение в клиническую практику отечественной медицины такролимуса (Програф®) в 2004 г. Это вещество, продуцируемое *Streptomyces tsukubaensis*, представляет со-

бой макролид с мощным иммуносупрессивным действием. Так, этот новый ингибитор кальциневрина показал себя более эффективным в сравнении с циклоспорином [1, 2]. Клинические исследования показывают, что такролимус снижает частоту острого отторжения, включая позднее острое отторжение [3] и стероидорезистентное отторжение. Так, частота острого отторжения с применением такролимуса в стандартных схемах иммуносупрессии составляет около 19,3%, а при использовании циклоспоринона – 25,8% [4]. Также в сравнении с циклоспорином при использовании такролимуса у реципиентов нефротрансплантата была отмечена более низкая частота сердечно-сосудистых осложнений [5].

В поисках более совершенного иммуносупрессивного режима был предложен препарат Адваграф® – такролимус пролонгированного действия.

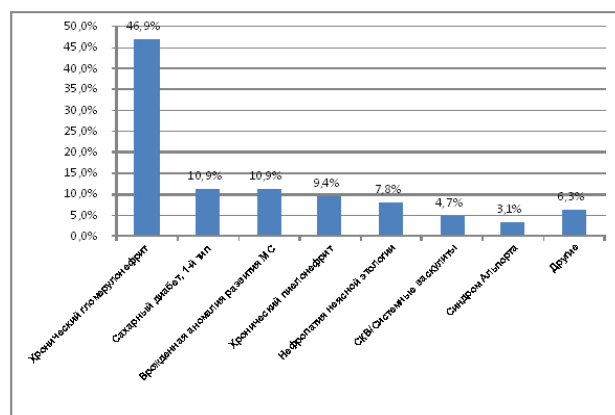
Однократный суточный прием препарата позволяет пациенту более точно соблюдать режим терапии, а уменьшение колебаний концентрации такролимуса в крови поддерживает более стабильную экспозицию и снижает частоту побочных эффектов [6, 7]. При конверсии с прографа на адваграф у пациентов со стабильной функцией почечного трансплантата в отсроченном послеоперационном периоде отмечается улучшение функции нефротрансплантата [8, 9]. Также у реципиентов с нарушением толерантности к глюкозе конверсия с прографа на адваграф приводит к увеличению секреции инсулина [10].

Цель исследования

Оценить эффективность адваграфа в качестве основного иммуносупрессанта у реципиентов почечного аллотрансплантата (ПАТ).

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 64 реципиента ПАТ в раннем послеоперационном периоде. Мужчин было 59,4% (n=38), женщин – 40,6% (n=26); средний возраст составил 37,9±10,05 года. Всем пациентам трансплантация почки была выполнена в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. В обследуемой группе у 84,4% больных (n=54) трансплантация почки была выполнена впервые, у 7,8% (n=5) – повторно, а у 7,8% (n=5) – в сочетании с панкреатодуоденальным комплексом. Заболевания, приведшие к терминальной хронической почечной недостаточности у реципиентов ПАТ, представлены на рис. 1.



Примечания: МС – мочевиная система; СКВ – системная красная волчанка.

Рис. 1. Заболевания у реципиентов почечного аллотрансплантата, приведшие к терминальной хронической почечной недостаточности

Срок консервации ПАТ составил от 4,5 до 20 ч, в среднем – 10,3±4,2 ч.

Все реципиенты ПАТ получали иммуносупрессивную терапию. В качестве основного иммуносупрессанта все пациенты (100%) за 2 ч перед трансплантацией почки и далее 1 раз в сутки получали адваграф (такролимус, выпускаемый компанией *ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.*). Начальная доза составляла 0,2 мг/кг/сут и в дальнейшем корректировалась с учетом концентрации такролимуса в крови. Целевая концентрация препарата в ранние сроки находилась в пределах 5–12 нг/мл. Также в стандартный протокол входили мофетила микофенолат (79,7%) или микофеноловая кислота (20,3%) и кортикостероиды (100%). В качестве индукции у 21,9% пациентов (n=14) использовали зенапакс и у 71,9% (n=46) – симулект по стандартной схеме. При развитии у реципиента острого отторжения противокризисное лечение начинали с пульс-терапии метипредом. При отсутствии эффекта после первого введения гормонов назначали поликлональные антииммунитарные антитела (АТГАМ®) курсом в течение 14–21 сут. У большинства пациентов (n=6) лечение АТГАМом сочеталось с неоднократными процедурами плазмафереза или плазмообмена.

Для диагностики состояния и функции почечного трансплантата применяли клинично-лабораторные методы: ультразвуковую доплерографию ПАТ – ежедневно, динамическую нефросцинтиграфию – еженедельно. При отсроченной функции ПАТ для дифференциальной диагностики острого отторжения и тяжелого ишемического повреждения выполняли биопсию нефротрансплантата с последующими световым, иммуногистохимическим и электронным исследованиями. Концентрацию креатинина в сыворотке крови определяли методом Поппера на основе цветной реакции Яффе. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была рассчитана по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева) по формуле *MDRD*. Концентрацию такролимуса в крови определяли иммунохемилюминесцентным методом на приборе *Architect i2000.SR* (Abbott, США).

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ *STATISTICA 6.0*.

Результаты исследования

Эффективность адваграфа мы оценивали по частоте острого отторжения почечного трансплантата, возникшего в ранние сроки после операции, скорости нормализации содержания в

крови креатинина, азотистых шлаков и СКФ при выписке. Так, у 13 пациентов (20,3%) из обследуемой группы развилось острое отторжение ПАТ: в 11 случаях (17,2%) это было гормонорезистентное отторжение и в 2 (3,1%) – гормоночувствительное. Большинство больных, у которых развилось отторжение, были из группы высокого иммунологического риска: 3 – с повторной трансплантацией, 4 – с высокими предсуществующими антителами. Удовлетворительный эффект лечения острого отторжения отмечен у 9 пациентов (69,2%): в 2 случаях было гормоночувствительное отторжение и в 7 – гормонорезистентное. Отсутствие лечебного эффекта наблюдалось у 4 пациентов (30,8%) из группы больных с гормонорезистентным отторжением. У 2 больных, имевших высокий уровень предсуществующих антител, несмотря на начатую терапию поликлональными антителами, острое отторжение с разрывом трансплантата развилось на 3-и и 4-е послеоперационные сутки, им была выполнена нефротрансплантатэктомия. У 2 других пациентов на фоне отсроченной функции ПАТ на 5-е послеоперационные сутки диагностировано развитие острого прогрессирующего отторжения. Пациенты получали длительную терапию АТГАМом и плазмаферезом, проведенное противокризовое лечение оказалось неэффективным, трансплантаты были удалены. В одном случае отмечено осложнение – развитие флегмоны ложа трансплантата.

Отсроченная функция нефротрансплантата, вызванная тяжелым ишемическим повреждением ПАТ, выявлена в 20,3% ($n=13$).

Первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ) наблюдался у 2 пациентов (3,1%). В одном случае ПНФТ был обусловлен необратимым ишемическим повреждением органа, а в другом развился вследствие венозного тромбоза ПАТ. Обоим реципиентам в срочном порядке были выполнены заменные ретрансплантации на 17-е и 3-и сут соответственно после первой трансплантации почки.

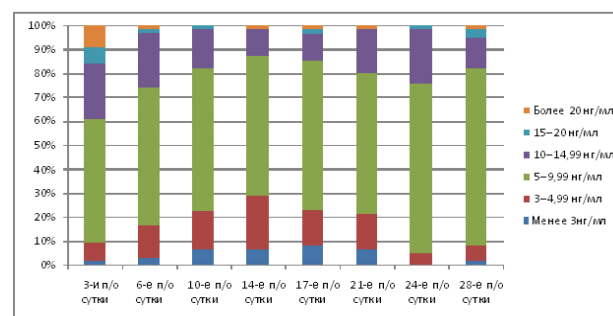
Летальных случаев не было.

Нормализация креатинина крови у реципиентов почечного трансплантата, получающих адваграф, в среднем наступала на 13-е послеоперационные сутки (при разбросе от 1 до 47 сут). Показатели креатинина и мочевины крови при выписке составили $127,7 \pm 33,36$ и $9,5 \pm 3,55$ ммоль/л соответственно. Средняя СКФ на момент выписки была равна $70,2 \pm 26,9$ мл/мин.

Практически все пациенты (98,4%) переносили препарат удовлетворительно. Лишь у одного пациента (1,6%) на фоне приема адваграфа на

14-е сут развился острый психоз при терапевтической концентрации такролимуса в крови (12,2 нг/мл на 3-и послеоперационные сутки). В связи с проявлениями острой нейротоксичности доза адваграфа была снижена и базовая концентрация такролимуса в крови на 14-е сут составила 4 нг/мл, однако ожидаемого улучшения состояния пациента не наблюдалось, в связи с чем была выполнена успешная конверсия иммуносупрессивной схемы на циклоспорин.

Терапевтический лекарственный мониторинг во время терапии адваграфом осуществляли по стандартному принципу с оценкой целевых значений минимальной концентрации, разработанных для прографа, т.е. проводили анализ цельной крови, взятой непосредственно перед очередным утренним приемом адваграфа (рис. 2).



Примечание: п/о – послеоперационные.

Рис. 2. Распределение пациентов (%) в зависимости от концентрации такролимуса (адваграфа)

Так, с 0 по 4-е сут наблюдали 64 больных, с 6-х по 16-е сут – 62, с 17-х по 28-е сут – 61. В группу исключенных попали 2 пациента с ранним некупируемым отторжением и пациент, переведенный на циклоспорин. У большинства больных после трансплантации почки отмечали безопасный терапевтический уровень концентрации. Так, базовый уровень такролимуса (5–15 нг/мл) в крови в ранние сроки после операции наблюдался у 69–75% реципиентов и к 28-м посттрансплантационным суткам – у 87–93%. За весь стационарный период у обследуемых пациентов были выполнены 494 исследования концентрации такролимуса в крови. У 22 больных было отмечено превышение терапевтического порога концентрации такролимуса в крови более 15 нг/мл. Преимущественно это наблюдалось при получении первых данных до проведения коррекции дозы – 10 случаев. У пациентов с высокой концентрацией такролимуса отмечали транзиторное коррелируемое повышение уровня печеночных трансаминаз, артериальную

гипертензию, нарушения сна. Из них в 12 случаях в крови была выявлена токсическая концентрация такролимуса (более 20 нг/мл). Доля пациентов с токсической экспозицией такролимуса (впервые полученная минимальная концентрация такролимуса более 20 нг/мл при применении адваграфа) составила 9,37% (n=6).

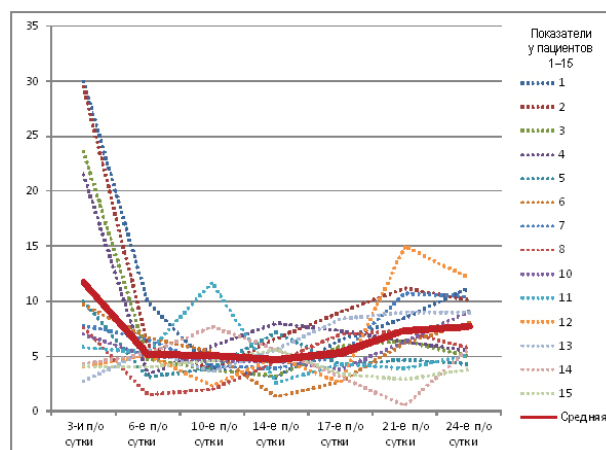
В связи с тем, что у пациентов с гормонорезистентным отторжением для лечения использовали поликлональные антитела, дозу адваграфа снижали с целью предупреждения развития неконтролируемой лейкопении. Поэтому концентрацию такролимуса у таких больных поддерживали заведомо ниже терапевтического уровня. По окончании лечения поликлональными антителами дозу адваграфа повышали до достижения терапевтической концентрации.

Однако незапланированно низкая концентрация (менее 5 нг/мл) встречалась у 15 (23,4%) пациентов (рис. 3). Из них у 4 больных впервые полученная базовая концентрация такролимуса превышала норму, у 7 была в пределах нормы, а у 4 – низкая. В среднем к 3-й нед базовая концентрация такролимуса в крови становилась достаточной. Такую динамику мы связываем с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта (диспепсические явления, медленное разрешение послеоперационного пареза) после перенесенной трансплантации у этих пациентов. Так, при оценке усредненных данных у больных этой группы можно видеть достаточную концентрацию адваграфа (11,57 нг/мл) в 1-е сут после операции с ее дальнейшим снижением к 6-м послеоперационным суткам до 5,15 нг/мл и, несмотря на повышение дозы препарата, сохраняющуюся низкую концентрацию до 17-х сут с нормализацией к 3-й нед (7,39 нг/мл).

В 2 случаях при исходно низкой базовой концентрации такролимуса было отмечено развитие острого гормонорезистентного отторжения (пациенты № 14, 15 на рис. 3 и 8, 9 на рис. 4). У одного из этих больных трансплантация почки была повторной.

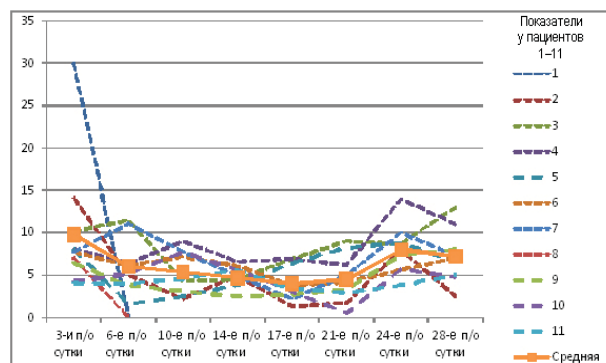
Необходимо отметить, что острое гормонорезистентное отторжение в большинстве случаев развилось у сенсibilизированных пациентов на фоне достаточной концентрации такролимуса, а в одном случае – при базовой концентрации препарата более 30 нг/мл (рис. 4).

В среднем концентрация такролимуса на фоне применения адваграфа и лечебной дозы поликлональных антител при лечении острого гормонорезистентного отторжения поддерживали на уровне



Примечание: п/о – послеоперационные.

Рис. 3. Количественные показатели базовых концентраций такролимуса у пациентов (n=15) с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта



Примечание: п/о – послеоперационные.

Рис. 4. Количественные показатели базовых концентраций такролимуса-адваграфа у пациентов (n=11) с острым гормонорезистентным отторжением почечного аллотрансплантата

4–5,5 нг/мл, по окончании лечения АТГАМом дозу увеличивали до достижения средней базовой концентрации в крови 7,8 нг/мл.

Заключение

Наш опыт использования адваграфа у пациентов после трансплантации почки позволяет сделать следующие выводы:

1. Адваграф эффективен в качестве основного иммуносупрессанта у больных после трансплантации почки. Частота развития острого отторжения нефротрансплантата у пациентов, принимавших препарат, составила 20,3%, что соответствует результатам, опубликованным в мировой литературе. При этом важно подчеркнуть, что даже у пациентов с высоким иммунологическим риском

индукционную иммуносупрессию поликлональными антилимфоцитарными антителами не проводили.

2. Отмечены удовлетворительная переносимость адваграфы в 98,4% случаев, высокий темп нормализации уровня азотемии, а также удовлетворительная СКФ на момент выписки из стационара, что свидетельствует о достаточной безопасности препарата в отношении развития нефротоксического эффекта.

3. Несмотря на удовлетворительные результаты лечения, мы, тем не менее, считаем целесообразным и желательным у пациентов с высоким иммунологическим риском проводить индукционную терапию с использованием антилимфоцитарных антител. Это может способствовать дальнейшему снижению частоты острого отторжения почечного трансплантата.

Литература

1. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients; meta-analysis and meta-regression of randomized trial data / A.C. Webster, R.C. Woodroffe, R.S. Taylor [et al.] // Br. Med. J. – 2005. – Vol. 331. – P. 810–820.
2. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / под ред. С. В. Готье. – М.: Триада, 2011. – С. 30–35.
3. Kramer, B.K. Better tolerability and significantly higher freedom from acute rejection at 7 years with tacrolimus vs cyclosporin-based immunosuppression in renal transplant recipients / B.K. Kramer // XLVII ERA-EDTA Congress-II DgfN Congress Munich, Germany, 2010, June 25–28. – Munich, 2010. – Abst. OSu020.
4. Barratt, J. Immunosuppression for renal transplantation / J. Barratt, K. Harris, P. Topham // Oxford Desk Reference Nephrology / eds. J. Barratt, K. Harris, P. Topham. – Oxford: University press, 2009. – P. 563–564.
5. Хубутя, М.Ш. Трансплантация почки / М.Ш. Хубутя, А.В. Пинчук // Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / под ред. М.Ш. Хубутя. – М.: АирАтр, 2011. – Гл.6. – С. 158–161.
6. Prograf and Advagraf Mix-up [Электронный ресурс] // ISMP Canada Safety Bulletin. – 2009. – Vol. 9, N 5. – Режим доступа: <http://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/ISMPC-SB2009-5-PrografandAdvagrafMix-up.pdf>
7. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring / D.R.J. Kuypers, P.C. Peeters, J.J. Sennesael [et al.] // Transplantation. – 2013. – Vol.95, N.2. – P. 333–340.
8. Conversion from prograf to extended-release tacrolimus in stable kidney transplant recipients: Better renal function after 3 year follow up / G. Spagnoletti, A. Gargiulo, E. Favi [et al.] // 16th Congress of the European Society for Organ Transplantation and using the Ecosystem. Vienna, 2013, 8–11 September. – Vienna, 2013. – Abst. BO158.
9. Four-year experience with tacrolimus once-daily prolonged release in patients from phase II conversion and de novo kidney, liver and heart studies / J.P. van Hooff, R.R. Alloway, P. Trunečka, M. Mourad // Clin. Transplant. – 2011. – Vol. 25, N. 1. – P.E 1–12.
10. Effect of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus on glucose intolerance in stable kidney transplant recipient – evaluation at 12 months / I. Shinichi, T. Tomohiro, N. Shingo [et al.] // 16th Congress of the European Society for Organ Transplantation and using the Ecosystem. Vienna, 2013, 8–11 September. – Vienna, 2013. – Abst. BO189.