



Современные возможности индивидуализации иммуносупрессивной терапии

А.В. Пинчук

НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского

Up-to-date potential of individualized immune suppression therapies

A.V. Pinchuk

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

Среди всего многообразия схем иммуносупрессивной терапии (ИСТ) после трансплантации почки «золотым стандартом» считается четырехкомпонентная терапия: базовая ИСТ на основе прографа, селлсепта, преднизолона с индукцией базиликсимабом. Применение данной схемы обосновано лучшей профилактикой отторжения, возможностью снижения дозы микофенолатов в 2 раза, использованием в ней меньших доз глюкокортикоидов, потенциальной возможностью перехода на безстероидную ИСТ и однократный суточный прием препаратов.

Несомненными преимуществами ИСТ, основанной на нефротокичности ингибиторов кальцинейрина (CNI), являются: значительное улучшение непосредственных результатов трансплантации, резкое снижение частоты развития острого отторжения пересаженных органов, а также значительное улучшение выживаемости трансплантатов в течение первого года после операции. Данная схема применяется при ведении более чем 70 % пациентов после трансплантации почек. Однако это не привело к значительному улучшению отдаленной выживаемости трансплантатов. Отдаленные результаты трансплантации почки существенно не улучшились даже в течение последних 20 лет. 10-летняя выживаемость трансплантатов составила от живого родственного донора – 58 %, от посмертного донора со стандартными критериями –

45 % и от посмертного донора с расширенными критериями – 28 %.

Почему же улучшение годичной выживаемости трансплантата не привело к улучшению отдаленных результатов трансплантации? Дело в том, что избыточная иммуносупрессия может иметь преимущества в раннем периоде, однако она негативно влияет на отдаленную выживаемость трансплантата вследствие активизации различных видов инфекций, развития онкопатологии, сердечно-сосудистых заболеваний. Иммуносупрессия может оказаться неадекватной для позднего периода после трансплантации вследствие нарушений в режиме приема препаратов и применения не зарегистрированных (off-label) режимов минимизации иммуносупрессии, что может привести к развитию повторных и/или поздних эпизодов отторжения, субклинического отторжения. Также недостаточность трансплантата в позднем периоде может быть связана с неиммунологическими причинами, как например CNI, рецидивы основного заболевания, физиологическое старение.

В структуре причин утраты почечного трансплантата позиции распределились следующим образом: 39 % – хроническая нефропатия трансплантата, интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия, 31 % – смерть реципиентов, 7 % – острое отторжение трансплантата, 3 % – некомплаентность, 2 % – рецидив основного заболевания, 18 % – другие причины. Таким

образом, мы видим, что две основные причины утраты почечного аллотрансплантата (ПАТ) – это результаты осложнений, вызванных ингибиторами кальцинейрина. Высокие дозы этих препаратов часто приводят к развитию хронической нефропатии трансплантата (до 90 % пациентов по данным биопсии к концу первого года после операции). Такролимус и микофенолаты также являются факторами риска развития CMV- и BKVN-инфекций, онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений. Реципиенты с тХПН на момент трансплантации уже имеют существенно повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), усугубляющийся впоследствии диабетогенным и атерогенным эффектами иммуносупрессивных препаратов. В сравнении с общей популяцией у реципиентов почечного трансплантата в 50 раз выше риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, более чем в 3 раза выше риск инфаркта миокарда, в 3 раза выше риск острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу.

Таким образом, ингибиторы кальциневрина являются основой современной эффективной иммуносупрессии, но увеличение риска развития ССЗ, онкопатологии, выраженная их нефротоксичность выявили клиническую потребность в отказе или уменьшении использования CNi для улучшения отдаленных результатов.

Сегодня для решения основных проблем трансплантационной иммуносупрессии требуются новые медикаментозные агенты, не обладающие кардио- и нефротоксичностью, либо позволяющие нивелировать эти негативные свойства современной ИСТ, учитывая ее цели (надежное подавление специфической активации иммунной системы реципиента; минимизация побочных эффектов используемых препаратов; сохранение контроля над состоянием развившейся селективной иммунодепрессии) и соблюдая необходимый баланс между эффективностью и безопасностью ее для улучшения долговременной выживаемости ПАТ.

Возможные пути достижения результата с использованием новых иммунодепрессантов:

- минимизация использования ингибиторов кальцинейрина;
- отказ от использования ингибиторов кальцинейрина.

Минимизация использования ингибиторов кальцинейрина может быть достигнута использованием препарата эверолимуса (сертикан) – современного полусинтетического m-TOR-ингибитора. Сертикан – препарат узкого терапевтиче-

ского действия: требуется лекарственный мониторинг; целевая С₀ концентрация эверолимуса в крови 3 – 8 нг/мл; имеет плеiotропное действие, что позволяет использовать его для эффективной защиты трансплантата и пациента. Основными преимуществами препарата являются:

- *De novo*-способствование ранней минимизации CNi с эффективностью применения стандартной дозы циклоспорина (CsA), что позволяет минимизировать CNi в среднем на 60 % через 12 мес.

- *De novo*-обеспечение реальной минимизации такролимуса (на 50 % ниже, чем в исследовании Symphony;

- сочетание более высокого уровня эверолимуса в крови с очень низкой дозой CsA обеспечивает низкую частоту подтвержденного биопсией острого отторжения и хорошую функцию почек;

- способствование снижению частоты развития посттрансплантационного сахарного диабета при назначении вместе с такролимусом;

- снижение индекса массы левого желудочка за счет уменьшения массы межжелудочковой перегородки и толщины задней стенки левого желудочка.

Отказ от использования ингибиторов кальцинейрина может быть достигнут за счет внедрения препарата белатацепта – химерного независимого ингибитора ко-стимуляторного сигнала.

В сравнении с циклоспорином при применении белатацепта отмечается:

- в 2 раза более низкая частота ХПН через 1 год после трансплантации, а через 5 лет – снижение более чем в 2 раза;

- достоверное улучшение функции ПАТ, 3-кратное снижение частоты хронической трансплантационной нефрологии и 1,5-кратное снижение необходимости назначения статинов;

- увеличение в 2 раза частоты развития острой реакции отторжения, но при этом 2-кратное снижение частоты летальных исходов и случаев утраты ПАТ.

Однако к применению белатацепта существуют серьезные противопоказания, как например: инфицированность EBV (вирус Эпштейна-Барра) (или неизвестный серостатус) ввиду высокого риска развития посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, индукционная ИСТ поликлональными антителами, серьезные инфекционные заболевания, чрезмерная инсоляция (высокий риск развития рака кожи).

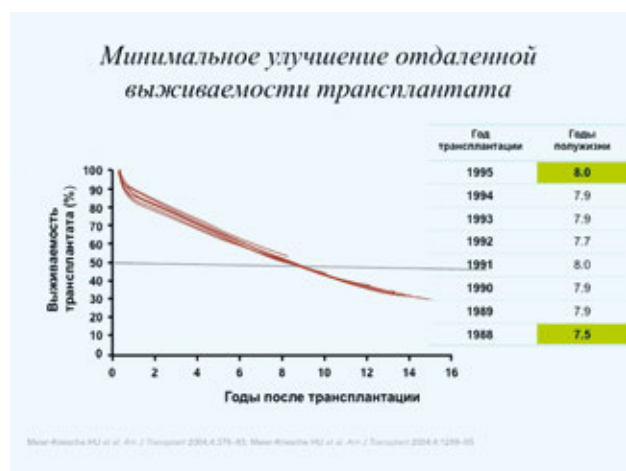
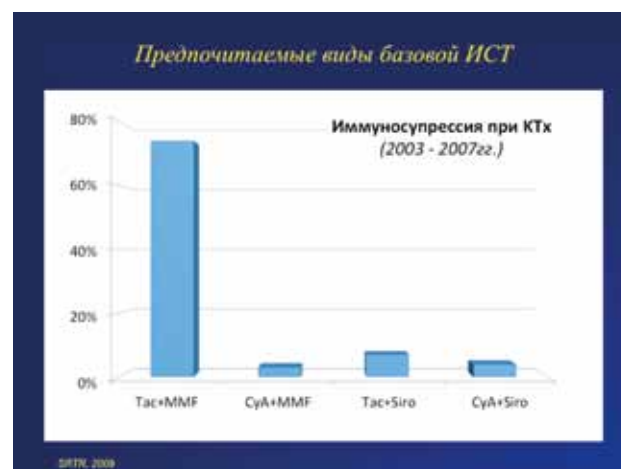
Основой для индивидуализации de-novo ИСТ являются:

- оценка факторов риска со стороны реципиента и характеристик донорского органа;
 - понимание механизма действия иммуносуппрессанта – предотвращение токсичности и заблаговременный поиск баланса (эффективность–безопасность);
 - оценка эффективности и безопасности выбранной комбинации препаратов.
- Результатом такого подхода должна стать достаточная для каждого конкретного пациента

иммуносупрессия как профилактика отторжения, но не чрезмерная – во избежание осложнений.

Из всего вышеизложенного следует вынести практические рекомендации:

- разработка оптимальной схемы ИСТ для каждого пациента должна проводиться индивидуально при включении пациента в лист ожидания;
- необходима возможность выбора реципиента в зависимости от характеристик донорского органа непосредственно врачом-трансплантологом!



Структура причин утраты почечного аллотрансплантата

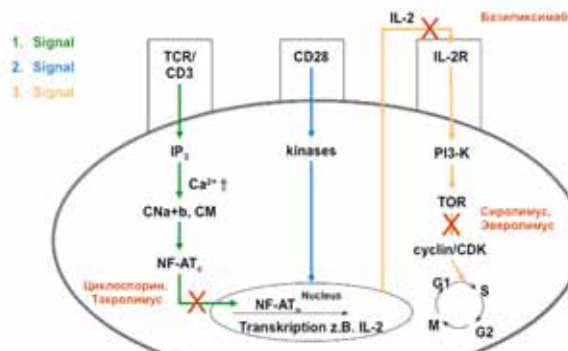


CAN - хроническая почечная недостаточность, IFTA - интерстициальный фиброз и гломерулопатия
United Network for Organ Sharing Available at www.unos.org

Ингибиторы кальциневрина – основа современной эффективной иммуносупрессии, но.....



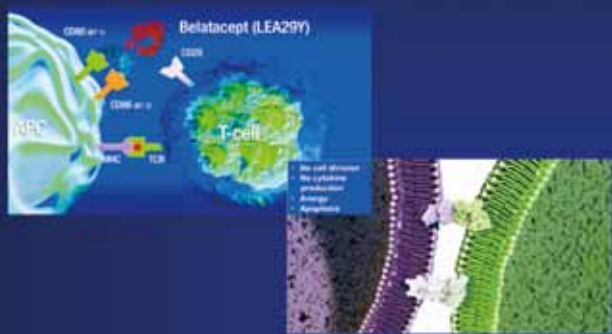
Механизм действия ИСТ с применением mTOR-ингибиторов



Сертикан: препарат для эффективной защиты трансплантата и пациента (плейотропное действие)



Механизм действия ИСТ с применением блокаторов ко-стимуляции (сигнал № 2)



Механизм действия ИСТ с применением блокаторов ко-стимуляции (сигнал № 2)

