

© Ф.Клим, А.В.Набоков, 2007
УДК 616.61-089.843-08.37

Ф. Клим, А.В. Набоков

ТАКРОЛИМУС В БАЗОВОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

V. Kliem, A. V. Nabokov

TACROLIMUS IN BASE IMMUNOSUPPRESSION AFTER RENAL TRANSPLANTATION: REASONS, DOSING AND MANAGEMENT

Нефрологический центр Нижней Саксонии, Ганновер-Мюнден, Германия

Ключевые слова: такролимус, трансплантация почки, показания к конверсии, дозировка.

Key words: tacrolimus, kidney transplantation, reasons for conversion, dosing.

Многолетний опыт применения такролимуса (ТАК) показал, что этот препарат представляет собой превосходную альтернативу циклоспорины (ЦСА) в составе схем базовой иммуносупрессии при трансплантации почки [1–4]. На начальном этапе ТАК этабировал себя благодаря высокой эффективности в лечении острого отторжения, резистентного к терапии кортикостероидами и антителами [5, 6]. В настоящее время ТАК применяется не только как первичный иммуносупрессант, но также и как альтернативный медикамент при развитии побочных эффектов циклоспорина [7, 8] и при хронической дисфункции трансплантата [9, 10].

1. Перевод на терапию такролимусом при остром отторжении трансплантата

1.1. Диагноз острого стероид-резистентного отторжения трансплантата – когда назначать такролимус? Быстрое повышение креатинина сыворотки на 10-15% при предшествующем стабильном уровне этого показателя может быть клиническим признаком развития острого отторжения трансплантата. После исключения других возможных причин ухудшения функции трансплантатированной почки – и в большинстве случаев после гистологического подтверждения диагноза – в качестве первого этапа лечения обычно рекомендуется болюсная внутривенная терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 500 мг/сут. в течение 3–5 дней). Если креатинин сыворотки не снижается через 3–6 дней, то следует провести повторную биопсию трансплантата.

Перевод больного на ТАК осуществляется

обычно в случае, если биопсия подтверждает наличие острого стероид-резистентного отторжения. Однако, если однозначные гистологические признаки отторжения в биоптате отсутствуют, то при сохраняющемся клиническом подозрении может быть необходимо получить биопсийный материал из различных участков паренхимы трансплантата, так как иммунологические процессы в почке и соответствующие им гистологические изменения могут развиваться фокально.

Решение о назначении терапии антителами (ОКТЗ или антиtimoцитарный глобулин) при остром стероид-резистентном отторжении следует принимать в зависимости от индивидуальной ситуации больного. Особенно у пожилых и у полиморбидных пациентов антитела следует использовать очень осторожно. Эта терапия показана в отдельных случаях при клинически или гистологически особенно тяжелом остром клеточно-опосредованном отторжении с вовлечением сосудистой стенки. С целью терапии гуморального (опосредованного антителами) отторжения мы предпочитаем в настоящее время использовать комбинацию плазмафереза с внутривенным введением высоких доз иммуноглобулинов и/или ритуксимаб (анти-CD 20).

1.2. Начальная дозировка такролимуса. При переводе больного с ЦСА на ТАК первая доза ТАК дается через 12 часов после последней дозы ЦСА, т. е. никакого «переходного периода» с параллельной терапией обоими препаратами не требуется. Сопутствующая иммуносупрессивная терапия – кортикостероиды, микофенолата мофетил (ММФ) или азатиоприн – остается неизменной. Клиничес-

кая практика показывает, что для предотвращения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта ММФ следует давать примерно за два часа до приема ТАК.

При остром стероид-резистентном отторжении трансплантата ТАК назначается в начальной дозе 0,1–0,15 мг/кг/сут., разделенной на 2 приема с 12-часовым интервалом. С целью быстрого насыщения препаратом первая доза может быть более высокой (0,1 мг/кг). Только при тяжелом, резистентном к терапии антителами, рецидивирующем отторжении трансплантата иногда используются более высокие дозы ТАК (0,2 мг/кг/сут.), так называемая «last rescue therapy».

1.3 Целевая минимальная концентрация такролимуса в крови (C_0). Методика высокоточной жидкостной хроматографии (HPLC) представляет собой «золотой стандарт» для определения C_0 и чаще всего комбинируется сегодня с тандем-масс-спектрометрией (MS/MS). Однако эта методика является слишком дорогой и относительно трудоемкой для повсеместного рутинного использования в клинической практике. В настоящее время имеется несколько альтернативных коммерческих иммуноферментных методов, отличающихся высокой точностью и специфичностью определения C_0 . При целевой или ожидаемой $C_0 > 5$ нг/мл для ТАК часто используется полуавтоматический иммуноферментный анализ с микрочастицами (MEIA) IMx® Tacrolimus II (Abbott Diagnostics). Как альтернатива при очень низких концентрациях ТАК применяется метод PRO-Trac® II ELISA (DiaSorin S.p.A.), который проводится вручную, требует больших затрат времени, но является более точным при $C_0 < 5$ нг/мл. В последнее время появились полуавтоматические методы определения C_0 , например Syva® Emit®2000 Tacrolimus (Dade Behring Inc.), которые также позволяют надежно измерять низкие (до 2 нг/мл) концентрации ТАК. Все приведенные в данной публикации рекомендации относительно концентрации ТАК в различных клинических ситуациях подразумевают определение C_0 в цельной крови.

При терапии стероид-резистентного острого отторжения трансплантата C_0 для ТАК должна находиться в пределах 10–15 нг/мл. В случаях менее тяжелого отторжения можно поддерживать более низкую C_0 – 7–12 нг/мл. В начальном периоде лечения следует стремиться поддерживать C_0 на верхней границе этого терапевтического диапазона. При тяжелом отторжении, резистентном к терапии антителами, иногда используются в качестве «last rescue therapy» более высокие целевые значения C_0 – 15–20 нг/мл.

1.4 Переносимость терапии такролимусом. При поддержании $C_0 < 15$ нг/мл терапия ТАК обычно хорошо переносится. Известно, что многие побочные эффекты ТАК коррелируют с его концентрацией в крови и чаще наблюдаются при высоких значениях C_0 . Если C_0 превышает 15 нг/мл, например, в случае особенно тяжелого острого отторжения, резистентного к терапии антителами, то временное увеличение частоты побочных эффектов приходится акцептировать, чтобы достигнуть адекватного уровня иммуносупрессии. В частности, могут появляться обратимые нейротоксические эффекты: тремор, кожный зуд или полинейропатия (синдром burning feet). При выраженных признаках токсичности ТАК, появляющихся при его высоких концентрациях в крови, может потребоваться небольшое снижение дозы препарата. Только в очень редких случаях выраженная нейротоксичность (психическое возбуждение или депрессия) вынуждает прервать терапию ТАК. Нарушения метаболизма глюкозы также могут наблюдаться, в том числе и у пациентов без существующих нарушений углеводного обмена. В большинстве случаев эти нарушения обратимы и исчезают в дальнейшем при снижении дозы кортикостероидов и ТАК. Однако возможно и развитие инсулин-зависимого сахарного диабета, особенно при использовании высоких доз стероидов.

1.5. Терапевтический мониторинг и коррекция дозы такролимуса в начальном периоде после конверсии. Первое определение C_0 проводится обычно через 2–3 дня после начала терапии ТАК. Если C_0 при этом лежит в пределах 5–15 нг/мл, то первоначальную дозу ТАК не следует изменять, если не отмечается клинических признаков передозировки. В самом начале терапии ТАК стабильного уровня C_0 ожидать еще не приходится, поэтому не имеет смысла на этой ранней стадии пытаться поддерживать C_0 в более узких рамках.

В течение первого месяца после конверсии C_0 следует контролировать 2–3 раза в неделю, позднее один раз в неделю. В дальнейшем интервалы между определениями C_0 могут быть постепенно увеличены до 14 дней и даже до одного месяца, если доза и режим приема ТАК не изменяются и значения C_0 остаются стабильными в желаемом терапевтическом диапазоне (см. также раздел 2.3).

1.6. Оценка успеха конверсии. Целью перевода больного на ТАК является улучшение или, по крайней мере, стабилизация функции почечного трансплантата. Ответ на терапию, т.е. отчетливое снижение креатинина сыворотки, следует ожидать через 3–5 дней. Если на основании клинических

параметров в течение 5–7 дней все еще не отмечается положительного эффекта терапии, то для выяснения причин этого обычно проводится повторная биопсия трансплантата. Повторная биопсия выполняется также в случае, если появляется протеинурия или если после первоначального снижения уровня креатинина вновь отмечается его увеличение. При использовании параметров функции почек для оценки успеха перевода больного на ТАК следует учитывать, что при слишком высокой концентрации ТАК в крови ($C_0 > 15$ нг/мл) в течение первой недели после конверсии может отмечаться функциональная нефротоксичность ТАК с транзиторным ухудшением функции трансплантата.

Если повторная биопсия трансплантата показывает персистирующее острое отторжение, то иммуносупрессия должна быть усилена. Однако конкретная тактика лечения варьирует в зависимости от индивидуальной ситуации. Например, может быть проведена повторная пульс-терапия стероидами, или доза ТАК может быть увеличена, и/или дополнительно назначен ММФ, или доза ММФ может быть увеличена. Кроме того, может потребоваться или курс плазмафереза с параллельной внутривенной терапией высокими дозами иммуноглобулинов, или применение ОКТЗ, антитимочитарного глобулина или ритуксимаба. В случае же, если повторная биопсия трансплантата выявляет морфологические признаки нефротоксичности ТАК и не показывает наличия острого отторжения, то дозу ТАК следует снизить.

2. Перевод на терапию такролимусом на поздних сроках после трансплантации почки

2.1. Показания. Наиболее частой причиной перевода больных со стабильной функцией почечного трансплантата с базовой терапии ЦСА на ТАК являются побочные эффекты ЦСА, такие как нарушения липидного обмена, плохо поддающаяся коррекции артериальная гипертензия, гиперплазия десен и выраженный гипертрихоз (см. таблицу).

Показания для перевода базовой иммуносупрессии с циклоспорина на такролимус в отдаленном периоде после трансплантации почки

- **Побочные эффекты циклоспорина**
 - нарушения липидного метаболизма
 - плохо корригируемая артериальная гипертензия
 - гиперплазия десен
 - гипертрихоз
- **Хроническая дисфункция трансплантата**

Другим показанием к конверсии на ТАК в отдаленном периоде после трансплантации почки является хроническое прогрессирующее ухудшение функции трансплантата. При медленно снижающейся функции почки шансы на успех тем выше, чем раньше осуществляется конверсия. По этой причине в нашем трансплантационном центре всем больным, у которых наблюдается повышение креатинина $> 0,3$ мг/дл при предшествующем стабильном уровне и/или появляется протеинурия (> 700 мг/сут.) или микрогематурия, проводится биопсия трансплантата. Перевод на ТАК может обсуждаться, если морфологически подтверждаются хронические изменения в трансплантате и исключается рецидив первичного почечного заболевания или *de novo* гломерулонефрит.

Перевод больного на ТАК проводится обычно в амбулаторных условиях. Интервал времени между трансплантацией и конверсией при этом может составлять от нескольких месяцев до многих лет. Независимо от конкретных показаний, дозировка ТАК и сама процедура конверсии не различаются.

2.2. Процедура конверсии и начальная дозировка такролимуса. Решение о том, когда и каким образом больной будет переведен на ТАК, должно приниматься трансплантационным центром. Необходимым условием для успешного проведения амбулаторной конверсии является тесная кооперация между трансплантационным центром и нефрологом, постоянно наблюдающим больного. В частности, для получения сопоставимых значений C_0 при определении этого показателя в различных лабораториях желателен использование сходных методик. Абсолютно необходимо, чтобы пациент своевременно информировал нефролога о приеме любых новых лекарственных средств, прописанных другими врачами (например, контрацептивных, антибактериальных, седативных, антидепрессивных препаратов), о любом планируемом хирургическом вмешательстве, а также об изменении своих диетических привычек.

При переводе на ТАК на поздних сроках после трансплантации почки начальная доза препарата должна составлять 0,05–0,07 мг/кг/сут. При индивидуальном выборе первой дозы ТАК можно ориентироваться на предшествующую дозу ЦСА. Опыт показывает, что больным, требовавшим очень высоких доз ЦСА для достижения терапевтического уровня в крови, необходимо назначать и более высокие дозы ТАК. В отдельных случаях начальная доза ТАК у таких пациентов может составлять $\geq 0,1$ мг/кг/сут.

2.3. Сопутствующая иммуносупрессивная терапия. Для исключения риска развития острого

отторжения во время конверсии дозы сопутствующих иммуносупрессивных препаратов могут быть увеличены на короткий период времени непосредственно перед или в течение первых дней или недель после перевода на ТАК, в зависимости от конкретной клинической ситуации. Так, у больных, получающих сопутствующую терапию стероидами, доза стероидов может быть увеличена до 10–15 мг/сут. на несколько дней, пока концентрация ТАК в крови не достигнет уровня 5 нг/мл. При неосложненном течении у больных, получающих тройную иммуносупрессивную терапию, ЦСА просто заменяется на ТАК без изменения дозы других иммуносупрессантов. Пациентам, получающим монотерапию ЦСА, дополнительно назначаются стероиды, ММФ или азатиоприн за несколько недель до планируемого перевода на ТАК.

2.4. Целевая концентрация такролимуса в крови и ее мониторинг. У иммунологически стабильного больного, который переводится на ТАК в отдаленном периоде после трансплантации почки по причине появления выраженных побочных эффектов ЦСА, концентрацию ТАК в крови следует поддерживать на относительно низком уровне. В зависимости от сопутствующей иммуносупрессивной терапии C_0 должна составлять 4–6 нг/мл, а у больных с повышенным иммунологическим риском – 6–9 нг/мл.

У больных, переводимых на ТАК по причине развития хронической дисфункции трансплантата, C_0 должна составлять 4–8 нг/мл. Более высокой концентрации ТАК в крови следует избегать, так как это может привести к дальнейшему росту креатинина сыворотки в результате нефротоксического эффекта ТАК.

В начальном периоде после конверсии C_0 конт-

ролируется 1–2 раза в неделю. Если в течение 2–3 недель концентрация ТАК сохраняется стабильной в пределах желаемого терапевтического диапазона, то интервалы времени между определениями C_0 могут быть увеличены до 2–3 недель, а позднее – до 4–6 недель.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mayer AD, Dimitrewski J, Squifflet J-P et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 1997; 64: 436-443
2. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 977-983
3. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Обзор, часть I. *Нефрология* 2007; 11(2): 7-25
4. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Обзор, часть II. *Нефрология* 2007; 11 (в печати)
5. Jordan ML, Naraghi R, Shapiro R et al. Tacrolimus for rescue of refractory renal allograft rejection. *Transplant Proc* 1998; 30: 1257-1260
6. Kliem V, Rademacher J, Hiss M et al. Conversion to tacrolimus for acute corticosteroid- and antibody-resistant rejection following kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31 [Suppl 7A]: 37S-40S
7. Burrows L, Knight R, Genyk Y et al. Conversion to tacrolimus to ameliorate cyclosporine toxicity in kidney recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 2030-2032
8. Friemann S, Stopp K, Christ B et al. Conversion to tacrolimus in hyperlipidemic patients. *Transplant Proc* 1999; 31[Suppl 7A]: 41S-43S
9. Arns W, Merkel F, Paul A. Umstellung auf Basis-Immunsuppression mit Tacrolimus bei akuter und chronischer Abstossung sowie Ciclosporin-Toxizitaet. In: Binswanger U, Heemann U, Margreiter R, Ringe B, Herausgeber. Tacrolimus in der Nierentransplantation. Lengerich, Pabst Science Publishers, 1999; 91-99
10. Meier M, Nitschke M, Weidtmann B et al. Slowing the progression of chronic allograft nephropathy by conversion from cyclosporine to tacrolimus: a randomized controlled trial. *Transplantation* 2006; 81: 1035-1040

Поступила в редакцию 06.11.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.