

# ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*О. В. Жиркова, И. Д. Смолякова, А. Д. Сапожников*

## Кафедра нефрологии, урологии и трансплантации почки ВолгГМУ

Основной принцип, лежащий в основе успешной иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки, заключается в достижении баланса между достаточностью для подавления реакции отторжения (иммуносупрессии) и предотвращением чрезмерного подавления иммунитета, вследствие которого могут развиваться инфекционные осложнения, а в более позднем периоде и онкологические заболевания.

Стартовая иммуносупрессивная терапия назначается с учетом факторов риска, и состоит как правило не менее чем из трех основных компонентов: ингибиторов кальциневрина, препаратов микофеноловой кислоты (альтернатива: ингибиторы пролиферативного сигнала (m-TOR) и кортикостероидов (в последние годы происходит постепенное расширение применения безстероидных протоколов стартовой терапии).

При наличии факторов повышенного риска отторжения в стартовую супрессию дополнительно включаются препараты моноклональных или поликлональных антител к рецепторам лимфоцитов человека.

Современная иммуносупрессивная терапия характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью, достигаемой прежде всего за счет снижения доз и, соответственно, токсичности основных препаратов за счет многокомпонентности терапии.

### ОСНОВНЫЕ ПРОТОКОЛЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Протоколы иммуносупрессивной терапии существенно различаются в ближайшем и отдаленном периоде после трансплантации.

Существует довольно много протоколов стартовой иммуносупрессии, различающихся как по включению конкретных препаратов, так и по их дозам и целевым концентрациям в крови. Несмотря на то, что почти все современные базовые препараты применяются уже довольно давно, продолжают предлагаться и апробироваться все новые протоколы иммуносупрессии. В клинической практике выбор того или иного протокола зависит от многих факто-

ров и рассматривается индивидуально в каждом конкретном случае.

**Четырехкомпонентная стартовая терапия** включает в себя в качестве дополнительного компонента индукцию моно- или поликлональными антителами к рецепторам Т-лимфоцитов человека. Подобные протоколы используются, как правило, у пациентов повышенного риска развития острого отторжения, а также при высоком риске отсроченной функции трансплантата. При этом ингибиторы кальциневрина (обычно в существенно пониженной дозе) могут назначаться параллельно с курсом препаратов антител или отсрочено (через 7—14 дней, как правило, после начала восстановления функции трансплантата). В последнем случае преследуется цель снижения нефротоксичности ингибиторов кальциневрина и сокращения периода восстановления функции. Однако превышение указанных сроков назначения ингибиторов кальциневрина может привести к развитию острого отторжения в связи со снижением иммуносупрессивного эффекта препаратов антител, обусловленным выработкой антител к чужеродным белкам (лошадиному, кроличьему, мышинному и т. д.)

Индукция иммуносупрессии может быть осуществлена с помощью гуманизированных моноклональных антител. В клинической практике получили распространение препараты моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2. В настоящее время эта группа представлена препаратом базиликсимаб (Симулект).

*Способ применения:* первая доза — 20 мг вводится: первая за 2—6 часов до трансплантации, вторая — на 4-й день после операции. Препарат характеризуется хорошей переносимостью. Побочные эффекты развиваются крайне редко. Препарат применяют с целью снижения риска острого отторжения при трансплантации почки от живых и трупных доноров, в том числе, при высокой степени несовместимости по HLA-антигенам. При этом стартовые дозы препаратов основной иммуносупрессии как правило не меняют.

Однако базиликсимаб неэффективен при лечении острого отторжения, а также нецелесообразно использовать в качестве профилактики у пациентов с высоким титром присутствующих антител. В этих случаях более целесообразно применение моноклональных антител к CD<sub>3</sub> рецепторам лимфоцитов (ОКТ3 или Jor-T3) — муromонаб или поликлональных антител (ATG, ATGAM, *Thymoglobulin*).

ОКТ3: в/в струйно медленно 5 мг/сутки в течение 17—14 дней;

или

ATG: 3—5 мг на кг массы тела 7—10 дней;

или

ATGAM: 15—20 мг/кг 7—10 дней.

- Ингибиторы кальциневрина (циклоsporин или такролимус):

• Циклоспорин (Неорал) 6—8 мг/кг/сутки с последующей коррекцией дозы для достижения С2: 1200—1400 нг/мл и С0: 200—220 нг/мл; или

• Такролимус (Програф) 0,15—0,3 мг/кг/сутки с последующей коррекцией дозы для достижения С0: 10—15 нг/мл;

- микофенолат натрия ЕС-MPS (1,44 г/сутки);

или

- микофенолат мофетила ММФ (2 г/сутки);

- кортикостероиды:

интраоперационно метилпреднизолон 500—1000 мг в/в, за 30 минут до включения почки в кровоток:

1-е сутки — 500 мг в/в;

2-е сутки — 250 мг в/в;

3-и сутки — метилпреднизолон 0,5 мг/кг перорально с постепенным снижением дозы до 8—12 мг к концу 4—6-й недели и 4 мг — через 6 месяцев.

Дополнительно при использовании четырехкомпонентной стартовой иммуносупрессии с целью профилактики цитомегаловирусной инфекции назначают ганцикловир (*Cytovene*) 125—250 мг каждые 12 часов в течение 3 недель.

Традиционная **трехкомпонентная терапия не включает индукцию препаратами антилимфоцитарных антител:**

- Основным компонентом иммуносупрессии остаются ингибиторы кальциневрина: циклоспорин или такролимус:

• Циклоспорин (Неорал) 6—8 мг/кг/сутки с последующей коррекцией дозы для достижения С2: 1200—1400 нг/мл и С0: 200—220 нг/мл;

или

• Такролимус (Програф) 0,15—0,3 мг/кг/сутки с последующей коррекцией дозы для достижения С0: 10—15 нг/мл;

- микофенолат натрия ЕС-MPS (1,44 г/сутки);

или

- микофенолат мофетила ММФ (2 г/сутки);

- кортикостероиды:

интраоперационно метилпреднизолон 500—1000 мг в/в за 30 минут до включения почки в кровоток;

1-е сутки — 500 мг в/в;

2-е сутки — 250 мг в/в;

3-и сутки — метилпреднизолон 0,5 мг/кг перорально с постепенным снижением дозы до 8—12 мг к концу 4—6-й недели и 4 мг — через 6 месяцев.

При традиционной трехкомпонентной иммуносупрессии цимевен (125—250 мг в/в каждые 12 часов) назначается только при наличии факторов риска (трансплантация органа от ЦМВ-положительного донора ЦМВ-положительному реципиенту, при сероконверсии реципиента, выявлении ДНК вируса, назначении антилимфоцитарных антител при лечении острого отторжения и т. д.).

**Трехкомпонентная терапия с использованием ингибиторов (m-TOR)**

- Эверолимус (Сертикан) Целевая концентрация в плазме (3—8 нг/мл) или

- Сиролимус (Рапамун) Целевая концентрация в плазме (5—15 нг/мл) 1/2 дозы ИК (циклоспорин или такролимус);

- Циклоспорин (Неорал) 3—6 мг/кг/сутки с последующей коррекцией дозы для достижения С0: 100—150 нг/мл;

или

- Такролимус (Програф) 0,15 мг/кг/сутки с последующей коррекцией дозы для достижения С0: 5—10 нг/мл;

- кортикостероиды:

интраоперационно метилпреднизолон 500—1000 мг в/в за 30 минут до включения почки в кровоток;

1-е сутки — 500 мг в/в;

2-е сутки — 250 мг в/в;

3-и сутки — метилпреднизолон 0,5 мг/кг перорально с постепенным снижением дозы до 8—12 мг к концу 4—6 недели и 4 мг — через 6 месяцев.

В последнее время довольно широкую клиническую апробацию проходят схемы иммуносупрессии с отсроченной отменой ингибиторов

кальциневрина, в основном за счет конверсии на ингибиторы m-TOR: Эверолимус или сиролимус, прежде всего у пациентов с выраженными признаками токсичности.

Безстероидные стартовые протоколы – позволяют избежать существенных побочных эффектов, обусловленных применением кортикостероидов. При этом использование подобных протоколов для стартовой иммуносупрессии позволяет избежать определенных трудностей, связанных с «синдромом отмены» их в более отдаленном периоде. Безстероидные протоколы наиболее показаны пациентам с нарушениями углеводного и костными проявлениями фосфорно-кальциевого обмена. Однако в клинической практике подобные схемы иммуносупрессии удается применить без конверсии у 30—70 пациентов.

Метилпреднизолон интраоперационно 500 мг в/в за 30 мин до включения почки в кровоток;

1-е сутки — 125—250 мг в/в;

- Циклоспорин (Неорал) 6—8 мг/кг/сутки с последующей коррекцией дозы для достижения C2: 1200—1400 нг/мл и C0: 200—220 нг/мл; или

- Такролимус (Програф) 0,2—0,3 мг/кг/сутки с последующей коррекцией дозы для достижения C0: 10—15 нг/мл;

- микофенолат натрия ЕС-MPS (1,44 г/сутки); или

- микофенолат мофетила ММФ (2 г/сутки).

### **Базовая (поддерживающая) иммуносупрессивная терапия**

Базовую (поддерживающую) иммуносупрессивную терапию пациенты принимают в течение всего периода жизни трансплантата. При этом риск острого отторжения снижается с течением времени, однако постепенно возрастает риск снижения функции трансплантата за счет нефротоксичности принимаемых препаратов, а в ряде случаев развития возвратного заболевания. В связи с хронической иммуносупрессией высока вероятность инфекционных осложнений и постепенно возрастает риск развития онкологических заболеваний по сравнению с общей популяцией. Поэтому задача поддерживающей терапии состоит с одной стороны в поддержании уровня иммуносупрессии, достаточного для профилактики отторжения, с другой стороны – ее минимизации для предотвращения

хронического токсического повреждения, а также снижения риска развития инфекционных осложнений и онкологических заболеваний. С этой целью постепенно значительно снижают дозы принимаемых иммуносупрессивных препаратов и, соответственно, целевых концентраций в крови основных компонентов по сравнению со стартовой иммуносупрессией. В ряде случаев, прежде всего при развитии признаков токсичности, осуществляют конверсию схем терапии на другие препараты или переход с трехкомпонентной на двухкомпонентную иммуносупрессию. Так, например, иммуносупрессивная терапия, одним из компонентов которой является такролимус, позволяет использовать в протоколе иммуносупрессии существенно редуцированные дозы микофенолатов. Кроме того, в последние годы большое внимание уделяют разработкам протоколов иммуносупрессии без использования ингибиторов кальциневрина в отдаленном периоде после трансплантации.

- ИК (циклоспорин или такролимус):

Циклоспорин (Неорал) C0: до 6 месяцев — 150—180 нг/мл, к году — 130—150 нг/мл, после года 120—130 нг/мл, поздние сроки 90—110 нг/мл. Такролимус (Програф) ч/з 1/2 года 0,08—0,1 мг/кг/сут. C0: 6—8 нг/мл, ч/з 1—2 года около 0,05 мг/кг/сут. C0: 4—6 нг/мл;

- микофенолат натрия ЕС-MPS (720—1440 мг/сут) или микофенолат мофетил ММФ (1—2 г/сут.);

- стероиды в соответствии с практикой, принятой в центре.

### **Трехкомпонентная терапия с использованием ингибиторов (m-TOR) ранняя конверсия (2—6 мес.):**

- (m-TOR) Эверолимус (3—8 нг/мл);

- 1/2 дозы ИК (циклоспорин или такролимус);

- стероиды 0,5 мг/кг/сут.

**Двухкомпонентная терапия с использованием ингибиторов (m-TOR) и отменой ингибиторов кальциневрина:**

- (m-TOR) Эверолимус (Сертикан) (3—8 нг/мл), Сиролимус (Рапамун);

- стероиды 0,5 мг/кг/сут.

### **ОСНОВНЫЕ ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

#### **Ингибиторы кальциневрина**

Селективно ингибируют иммунный ответ, не подавляют фагоцитарную активность нейтрофилов, как это делают кортикостероиды, так же

не являются миелосупрессорами, как азатиоприн. Их иммуносупрессивные эффекты зависят от формирования комплекса с их цитоплазматическими рецепторными протеинами, циклофилином для циклоспорина и такролимус-связывающим белком (FKBP) для такролимуса. Образующиеся комплексы ингибируют кальциневрин, таким образом уменьшается экспрессия некоторых генов воспалительных цитокинов, которые способствуют активации Т-клеток. Как результат имеет место количественное ограничение продукции цитокинов и уменьшение пролиферации лимфоцитов.

Выбор ингибитора кальциневрина осуществляется с учетом факторов иммунологического риска, факторов риска развития побочных эффектов и социально-экономических условий. Поскольку такролимус обладает несколько большим иммуносупрессивным эффектом, то его назначение целесообразно при наличии факторов риска развития отторжения (высокий уровень предрасполагающих антител, предшествующие трансплантации, большая степень несовместимости по HLA-антигенам, а также при одновременной трансплантации почки и поджелудочной железы или печени и почки). В то же время при снижении у пациента толерантности к глюкозе, повышенном риске инфекционных осложнений или онкологических заболеваний, а также при хорошей степени совместимости реципиента и донора целесообразно использовать циклоспорин.

При наличии выраженных побочных эффектов на фоне применения ингибиторов кальциневрина в ряде случаев осуществляют конверсию на другой препарат, снижение дозы за счет назначения ингибиторов m-TOR: эверолимуса (Сертикан) или Сиролимуса (Рапамун), вплоть до полной отмены препарата.

В связи с различиями параметров эффективности и безопасности, при выборе ингибитора кальциневрина следует учитывать все индивидуальные особенности пациента и конкретную клиническую ситуацию.

Основными недостатками ингибиторов кальциневрина являются их довольно высокая токсичность и небольшая терапевтическая широта, что серьезно затрудняет достижение баланса между достаточным уровнем супрессии и предотвращением токсичности. Для этого необходим мониторинг концентрации препарата в крови. В ближайшем операционном периоде он осуществляется не реже 2 раза в неделю.

С течением времени частота определения концентрации прогрессивно уменьшается до 1 раза в неделю – 1 раз в 2 недели – 1 раз в месяц – 1 раз в 3 месяца.

### **Сандиммун Неорал (Циклоспорин А) Новартис/Швейцария**

В настоящее время Неорал является единственной запатентованной микроэмульсионной формой препарата циклоспорин.

Назначают в комбинации с другими иммунодепрессантами.

Рекомендуемые режимы дозирования: терапию препаратом следует начать примерно через 12—24 ч после завершения операции. В некоторых протоколах назначается непосредственно перед операцией.

Стартовая доза составляет 6—8 мг/кг в сутки в 2 приема в зависимости от функции пересаженного органа. При отсроченной или неудовлетворительной функции 3,5—4 мг/кг/сут.

Дальнейшая коррекция дозы осуществляется в соответствии с терапевтическим уровнем концентрации препарата в крови, значения которого различны в разные сроки после трансплантации.

В раннем сроке после трансплантации мониторируется две концентрации C0 и C2.

Оптимальный терапевтический уровень C0:

- ранний период — 200—220 нг/мл;
  - 3—6 месяцев — 150—180 нг/мл;
  - 6—12 месяцев — 130—150 нг/мл;
  - 12 месяцев – 3 года 120—130 нг/мл;
  - более отдаленный период — 90—110 нг/мл.
- Оптимальный терапевтический уровень C2:
- ранний период — 1000—1200 нг/мл;
  - к 3 месяцам — 800—1000 нг/мл;
  - к 3—6 месяцам — 800 нг/мл;
  - к году — 600—800 нг/мл.

Такролимус (Програф) Макролидный препарат такролимус ингибирует фермент кальциневрин и как следствие — транскрипцию ИЛ-2.

Рекомендуемые режимы дозирования: терапию препаратом следует начать примерно через 12—24 ч после завершения операции. В некоторых протоколах назначается непосредственно перед операцией.

Стартовая доза составляет 0,15—0,3 мг/кг в сут. в 2 приема в зависимости от функции пересаженного органа. При применении безстероидной стартовой иммуносупрессивной терапии доза препарата может быть увеличена.

Через 3—4 дня после приема стартовой дозы необходимо мониторировать концентрацию препарата в крови. Дальнейшая коррекция дозы осуществляется в соответствии с терапевтическим уровнем концентрации препарата в крови, значения которого различны в разные сроки после трансплантации. Частота определения концентрации препарата в крови уменьшается с течением времени (примерно 2 раза в неделю в первый месяц, 1 раз в неделю во второй месяц, 1 раз в 2 недели в третий месяц, далее до 1 раза в месяц).

Рекомендуемая терапевтическая концентрация препарата в первый месяц после операции 10—20 нг/мл (предпочтительно 10—15 нг/мл).

В ходе поддерживающей терапии снижение до 5—10 нг/мл (предпочтительно 6—8 нг/мл).

В ходе поддерживающей терапии доза такролимуса существенно снижается. Уже через 1/2 года может быть 0,08—0,1 мг/кг/сут., а через 1—2 года — около 0,05 мг/кг/сут.

При конверсии с Cs стартовая доза составляет: взрослые — 0,08—0,1 мг/кг/сут, дети — 0,15 мг/кг/сут.

После корректировки дозы для достижения нового равновесного состояния необходимо 2—3 дня.

Такролимус является более мощным иммуносупрессивным препаратом, чем циклоспорин, что подтверждается более выраженной способностью предотвращать возникновения реакций отторжения трансплантата. Как бы то ни было, при применении такролимуса имеется риск развития сахарного диабета, неврологических нарушений (тремор, головные боли), выпадения волос, нежелательных проявлений со стороны пищеварительной системы (например, диарея, тошнота, рвота), а также гипомегниемии. В сочетании с микофенолатом, данный препарат также достаточно часто может вызывать гиперсупрессию, так называемый «полиомный нефрит».

Сравнительно недавно была создана новая лекарственная форма такролимуса – Адваграф (*Advagraf*) — 0,5 мг, 1 мг и 5 мг, применяемая в режиме один раз в сутки. Адваграф отвечает в полной мере стандартным критериям биоэквивалентности, однако характеризуется незначительно более медленной экспозицией, меньшими пиковыми концентрациями и меньшими минимальными уровнями, чем стандартная лекарственная форма такролимуса.

### **Микофенолаты**

Микофенолаты, СеллСепт и Майфортик, являются препаратами микофеноловой кислоты (МРА), ингибитора инозин-монофосфат-дегидрогеназы. Терапевтическое действие микофенолатов осуществляется за счет ингибирования синтеза гуанозин-монофосфата (ГМФ) в метаболическом процессе образования пуринов *de-novo*. Поскольку функция и пролиферация лимфоцитов в большей (по сравнению с другими типами клеток) степени зависят от образования пуринов *de-novo*, ингибиторы инозин-монофосфат-дегидрогеназы (ИМФДГ) могут позволить обеспечить более специфическую (лимфоцит-специфическую) иммуносупрессию). Микофеноловая кислота не обладает нефротоксичностью.

Стандартные дозировки в комбинации с циклоспорином составляют: Селлсепт — 1 г 2 р/сут или Майфортик 720 мг 2 р/сут.

Спустя 6—12 месяцев в большинстве случаев назначаются ежедневные дозы на уровне Селлсепт 1000—1500 мг, или, Майфортик на уровне 720—1080 мг.

В связи с высокой частотой возникновения побочных эффектов используются протоколы уменьшения дозировок МРА у пациентов, получающих такролимус.

### **Ингибиторы — мишени рапамицина в клетках млекопитающих (m-TOR)**

Такие иммуносупрессивные препараты, как сиролимус и эверолимус, по механизму действия являются ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих (m-TOR) и подавляют пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов. Указанные препараты ингибируют кальций-зависимые и кальций-независимые метаболические пути, а также блокируют сигналы цитокинов к пролиферации Т-лимфоцитов. Аналогичные эффекты отмечаются по отношению к В-лимфоцитам, эндотелиоцитам, фибробластам и опухолевым клеткам.

*Замена ингибиторов кальциневрина ингибиторами m-TOR.*

*Показания к назначению:*

- нефротоксичность ингибиторов кальциневрина;
- в случае развития злокачественных новообразований после выполненной трансплантации.

*Противопоказания к назначению:*

- не рекомендуется при протеинурии > 800 мг/сут.

- пациентам с СКФ < 30 мл/мин следует назначать терапию с особой осторожностью и с учетом всех индивидуальных особенностей.

### **Эверолимус (Сертикан)**

Существует несколько протоколов ведения пациентов:

#### *De novo*

Сертикан 1,5 мг/сут. (3—8 нг/мл) +  $1/2$  дозы циклоспорина А или такролимус + стероиды.

#### *Ранняя конверсия (2—6 мес.)*

Сертикан 1,5 мг/сут. (3—8 нг/мл) +  $1/2$  дозы циклоспорина А или такролимус + стероиды.

*Отмена ингибиторов кальциневрина в поздние сроки после операции*

Сертикан 1,5 мг/сут. (6—10 нг/мл) + ЕС-MPS + стероиды. Рекомендуемые концентрации препарата в крови (0—6 мес.) — 3—8 нг/мл.

### **Кортикостероидные препараты**

Механизм действия:

- блокирование экспрессии генов цитокинов, продуцируемых Т-клетками и антигенпредставляющими клетками, и экспрессии цитокиновых рецепторов;

- неспецифические эффекты: лимфопения — как следствие перераспределения лимфоцитов из сосудистого компартмента обратно в лимфоидную ткань;

- ингибируется миграция моноцитов в области воспаления;

- блокируют синтез и высвобождение ряда хемокинов.

Применение (в особенности продолжительное) кортикостероидных препаратов сопряжено с риском возникновения многочисленных побочных эффектов и нежелательных проявлений: косметические изменения, ухудшение роста, остеонекроз, плохое заживление ран, слабое сопротивление инфекциям, катаракта, гиперлипидемия, уменьшение толерантности к глюкозе.

Проведение первичной иммуносупрессорной терапии кортикостероидными препаратами продолжает являться золотым стандартом в периоперационном и раннем посттрансплантационном периодах.

Стероиды используются различными способами:

1) *пульс - терапия высокими дозами* (первые трое суток после операции и лечение кризов отторжения). Интраоперационно 1000—750 мг в/в, первый день — 750-500 мг в/в, второй — день 500 мг в/в, третий день — 250 мг в/в. При диагностированном кризе отторжения: первый день — 500 мг в/в, второй день — 500 мг в/в, третий день — 250—500 мг в/в.

2) *цикл с постепенным снижением оральной дозы*: переход на пероральный прием (расчет на преднизолон) — 0,5 мг/кг с последующим снижением дозы до 4 таб. к концу первого месяца (снижение дозы до 7—6 таб. можно по 1 таб. в 3 дня, до 4 таб. по  $1/2$  в 3 дня, до 2 таб. по  $1/4$  за 1 раз).

### **Т-лейкоцито-элиминирующая индукционная терапия**

Профилактическая иммуносупрессия осуществляется в виде «индукционных» режимов, в рамках которых применяются биологические Т-лейкоцито-элиминирующие препараты. К указанным препаратам относятся: анти-тимочитарный глобулин (АТГ), ОКТ3, а также современный анти-CD52-антительный препарат (*Campath1-H*).

Т-лимфоцит-элиминирующие препараты не рекомендуется применять в группах реципиентов после первой трансплантации с низким риском отторжения трансплантата.

### **Антитела к рецепторам интерлейкина-2, используемые в индукционной терапии.**

На сегодняшний день для профилактики реакции отторжения трансплантата официально рекомендованы два препарата на основе высокоафинных моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2 (ИЛ-2): базиликсимаб (Симулект) и даклизумаб (Зенапакс). Они рассчитаны на предупреждение, но не на лечение эпизодов острого отторжения.

### **Азатиоприн (Имуран) 0,05 г**

Рекомендации: обычно азатиоприн используется в качестве резервного препарата, назначаемого при непереносимости микофенолатов. Доза азатиоприна составляет от 1—4 мг/кг/сут.

## **Литература**

1. Клинические рекомендации Европейской Ассоциации Урологов. — 2010.
2. Руководство по трансплантации почки / Ред-р Г. М. Данович / Пер. с англ. под ред. Я. Г. Мойсюка. — 3-е изд. — 2004.

