

УДК 616.61-008.64:616.833-089.843



Салютін Р. В.

Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, Київ, Україна

e-mail: r.salutin@mail.ru

ЗМІНА ПАРАДИГМИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ У ХВОРИХ З ТЕРМІНАЛЬНОЮ СТАДІЄЮ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

РЕЗЮМЕ

В огляді представлені результати клінічного застосування інгібіторів *mTOR*, зокрема еверолімуса, в схемах імуносупресивної терапії. Встановлено, що схеми імуносупресивної терапії з інгібіторами *mTOR* доречніші у пацієнтів з високим і помірним ризиком втрати трансплантата. Аналіз клінічного застосування інгібіторів *mTOR* свідчить про порівняну частоту ранових ускладнень і термінів загоєння післяопераційної рани при лікуванні еверолімусом і стандартній терапії. Результати клінічних випробувань свідчать про те, що мінімізація терапії інгібіторами кальциневрину та переведення пацієнтів на еверолімус дозволяють покращити віддалені результати трансплантації нирки як за рахунок зниження ризику нефротоксичної дії інгібіторами кальциневрину, так і за рахунок протипухлинного та противірусного ефектів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: трансплантація нирки, еверолімус, інгібітор *mTOR*, імуносупресія

В останні десятиліття у світі відмічено прогресивне збільшення кількості трансплантацій органів, у тому числі нирки, як від померлого, так і від живого донора. Трансплантація нирки є золотим стандартом лікування пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності [2].

У зв'язку із збільшенням кількості пацієнтів з трансплантованою ниркою актуальною проблемою є захист ниркового алотрансплантата від хронічного пошкодження (відторгнення) і, як наслідок, поліпшення віддалених посттрансплантаційних результатів шляхом зміни парадигми посттрансплантаційної імуносупресії [2, 3].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У зв'язку з вищевикладеним нами була поставлена мета: на підставі відомих наукових даних і результатів спеціалізованих симпозиумів обґрунтувати можливість застосування інгібіторів *mTOR* (*mammalian target of rapamycin* – мішень рапаміцину ссавців) як компонент стратегії, що сприяє поліпшенню віддалених результатів трансплантації нирки шляхом захисту трансплантата від хронічного відторгнення.

Відомо, що хронічне відторгнення, яке перебігає у формі хронічної трансплантаційної нефропатії, інтерстиційного некрозу, тубуляр-

ної нефропатії (*chronic allograft nephropathy / interstitial fibrosis and tubular atrophy—CAN/IFTA*), та пов'язана з ним пізня загибель трансплантата обумовлені, насамперед, автоімунною активністю [2].

Однією з основних причин розвитку процесу посттрансплантаційного відторгнення є ослаблення імуносупресії внаслідок відміни або мінімізації терапії інгібіторами кальциневрину (ІКН) з метою зменшення їх нефротоксичності

У даний час особлива увага приділяється використанню інгібітору *mTOR* еверолімуса (Сертікан, *Novartis*) для створення безпечного ефективного протоколу імуносупресії з відповідним зменшенням експозиції ІКН, що дозволяє поліпшити віддалені результати трансплантації нирки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У роботах *J. M. Campistol* вказується на можливість оптимізації протоколів імуносупресії шляхом вживання інгібіторів *mTOR* [1]. Результати 13 завершених досліджень, у яких брали участь більше 6000 пацієнтів з трансплантованою ниркою, що отримували еверолімус, свідчили про однаково ефективність і безпеку його клінічного застосування при припиненні або мінімізації призначення ІКН.

При цьому інгібітори *mTOR*, такі як еверолімус, проявляли окрім імуносупресивної дії важливі плейотропні ефекти – зниження частоти серцево-судинних захворювань та опортуністичних вірусних інфекцій. Також наголошувалася протипухлинна дія даних препаратів, що значною мірою підвищує їх цінність [1, 8].

Автором наголошується про можливість і перспективність раннього призначення інгібіторів *mTOR*, таких як еверолімус, оскільки це призводить до зниження випадків хронічного відторгнення і значно збільшує тривалість функціонування трансплантованої нирки. У дослідженні зазначається, що при використанні ІКН і мікофенолата мофетіла гостре відторгнення трансплантата розвивається рідше (в порівнянні з інгібіторами *mTOR*), однак загальне довготривале виживання ниркового алотрансплантата не зростає у зв'язку з розвитком *CAN/IFTA* і смерті пацієнтів з функціонуючим трансплантатом.

Дослідженнями встановлено, що морфологічні ознаки *CAN/IFTA* (*IFTA*, атеросклероз і гломерулосклероз) у поєднанні з клініко-лабораторними показниками (підвищений рівень креатиніну, артеріальна гіпертензія і протеїнурія) фіксуються в 1/3 випадків загибелі або відторгнення трансплантату. Причому необхідно відзначити, що основними чинниками ризику розвитку *CAN/IFTA* (що важливо внаслідок терапії ІКН) є гостре відторгнення в перший рік після трансплантації, пізніший початок функціонування трансплантату, вірусні інфекції.

Окрім цього, наявність цитомегаловірусної інфекції є одним з пускових механізмів в розвитку *CAN/IFTA* за рахунок запального специфічного процесу і посилення імунної відповіді, а нефропатія, обумовлена ВК вірусом, може стати причиною загибелі трансплантата.

Також половина випадків загибелі трансплантата у пацієнтів, що отримували терапію ІКН, обумовлена смертю реципієнта внаслідок розвинутого в посттрансплантаційний період первинного пухлинного процесу або серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Ризик ССЗ, викликаних в дотрансплантаційний період хронічною нирковою недостатністю, зростає у зв'язку з прийомом ІКН внаслідок спричиненого цими препаратами спазму артерій і розвитку цукрового діабету.

Встановлено, що прийом ІКН підвищує частоту розвитку в посттрансплантаційний період онкологічної патології, можливо, внаслідок індукції розривів ДНК і пригнічення механізмів їх репарації.

Таким чином, високий ризик розвитку *CAN/IFTA*, ССЗ і злоякісних пухлин, обумовлений прийомом ІКН, є серйозною підставою для зменшення тривалості прийому або відмови від ІКН.

На думку *J. M. Campistol*, саме інгібітори *mTOR* сіролімусі еверолімус можуть значною мірою вирішити проблему негативної дії ІКН [1]. У раніше проведених клінічних дослідженнях було показано, що навіть пізні переведення пацієнтів з трансплантованою ниркою (6–12 міс.) з ІКН на сіролімус сприяє поліпшенню функції ниркового трансплантата. Автор пропонує з метою мінімізації нефротоксичності ІКН раннє переведення пацієнтів із трансплантованою ниркою на інгібітори *mTOR*, знижуючи таким чином ризик виникнення дисфункції ниркового трансплантата. При цьому раннє переведення пацієнтів на інгібітори *mTOR* знижує ризик розвитку ССЗ, опортуністичних вірусних інфекцій та злоякісних пухлин.

Позитивні характеристики інгібіторів *mTOR* перш за все обґрунтовані їх механізмом дії, а саме інгібуванням стимульованої інтерлейкіном-2 проліферації Т-клітин. Окрім цього, інгібітори *mTOR* блокують індуквану чинниками зростання проліферацію гемопоетичних і негемопоетичних клітин, включаючи гладком'язові клітини судин і бронхів, пригнічують активацію кінази *p70S6*, що призводить до зупинки клітинного циклу при переході від фази *G₁* до фази *S*.

Інгібітори *mTOR* метаболізуються за участю ізоферменту *CYP3A* цитохрому *P450* і служать субстратами Р-глікопротеїнів, тому при призначенні еверолімуса в комбінації з препаратами циклоспорину А необхідно пам'ятати про підвищення і пролонгування його концентрації в сироватці крові (такої взаємодії з такролімусом не відмічено).

Важливим фактом є період напіввиведення інгібіторів *mTOR*, а саме те, що період напіввиведення еверолімуса коротший, ніж сіролімуса (28 і 62 год. відповідно), тому введення дози навантаження для еверолімуса не потрібне; а рівноважний стан при вживанні цього препарату досягається швидше [6].

У роботах *S. Vitko* представлені додаткові дані про те, що застосування еверолімуса до розвитку або на ранній стадії *CAN/IFTA* краще зберігає функцію трансплантата. Автор, ґрунтуючись на великому клінічному матеріалі, відзначає, що раннє призначення еверолімуса сприяє зниженню частоти розвитку цитомегаловірусних і ВК-вірусних інфекцій, злоякісних пухлин і ССЗ.

Окрім цього, автор пропонує стратегію лікування побічних ефектів інгібіторів *mTOR*, включаючи протеїнурію і дисліпідемію, при цьому вказуючи, що інгібітори *mTOR* частіше підсилюють наявну протеїнурію, ніж викликають її появу.

При обумовленій інгібіторами *mTOR* протеїнурії можуть бути ефективні інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину, а для усунення дисліпідемії слід призначити статини. При їх недостатньому ефекті рекомендується зменшити дозу інгібітора *mTOR* або замінити інгібітор *mTOR* на циклоспорин А або такролімус. Заміна ІКН на інгібітори *mTOR* не рекомендується при протеїнурії більше 800 мг/дл.

Результати проведених рандомізованих багатоцентрових досліджень свідчили про відсутність відмінностей в термінах появи функцій ниркового трансплантата, загоєння післяопераційних ран і 3-місячної переносимості препаратів інгібіторів *mTOR* в групах пацієнтів, що отримували інгібітори *mTOR* як в ранній посттрансплантаційний період, так і через 4 тижні після трансплантації. Ці дані, як і дані інших досліджень, однозначно зменшують стурбованість клініцистів щодо можливого впливу еверолімуса на загоєння ран.

У науковій літературі представлений докладний опис кількох високоякісних клінічних досліджень, в яких вивчали вживання еверолімуса для мінімізації застосування циклоспорину А і такролімуса [6].

Приведені переконливі дані про те, що режим терапії еверолімусом з мінімізацією ІКН виявився не менш ефективним, ніж стандартний режим лікування ІКН, при оцінці виживання пацієнтів і алотрансплантата, і ефективнішим при оцінці функції нирок. Доведений факт відсутності відмінностей в загоєнні післяопераційних ран при використанні еверолімуса і схем імуносупресії на основі мікофенолата мофетіла, при цьому відсутній значний ризик відстроченої функції трансплантата при терапії еверолімусом.

За результатами клінічних досліджень автор вважає за необхідне застосування еверолімуса з метою покращення віддалених результатів трансплантації нирки, зменшення нефротоксичності в рамках стратегії мінімізації терапії ІКН, а також у пацієнтів з помірним або високим ризиком хронічного відторгнення [6].

У роботах *H. Holdaas* представлені результати клінічних досліджень по ранній відміні ІКН з подальшим призначенням еверолімуса. Стратегія ранньої відміни ІКН передбачає первинне використання ІКН, щоб забезпечити ефективну імуносупресію відразу після трансплантації нирки для зменшення ризику гострого відторгнення, і подальшу відміну ІКН для усунення властивої їм нефротоксичності [4].

У дослідженні пацієнтам призначали еверолімус в перші 6 міс. після трансплантації, з початковою терапією ІКН (рання конверсія). При цьому пацієнти були розподілені на три групи у відповідності з терміном переходу з ІКН на еверолімус: 7 тиж, 4,5 і 6 міс. після трансплантації. Результати дослідження у всіх групах свідчили про те, що перехід з терапії ІКН на імуносупресію еверолімусом ефективний і безпечний, при цьому відмічається покращення функції ниркових трансплантатів, що пояснюється перш за все меншою нефротоксичною дією інгібіторів *mTOR*.

У представлених дослідженнях порівнювалась ефективність протоколів мінімізації терапії або відміни ІКН з подальшим призначенням еверолімуса, його безпека в комбінації з дуже низькими дозами такролімуса і стандартної терапії мікофенолата мофетіла.

Таблиця 1. Еверолімус дозволяє зменшити дозу циклоспорину А без зниження ефективності терапії

ДОСЛІДЖЕННЯ	ГОСТРЕ ВІДТОРГНЕННЯ, ПІДТВЕРДЖЕНЕ БІОПСІЮ %		КОНЦЕНТРАЦІЯ ЦИКЛОСПОРИНУ А В КРОВІ, НГ/МЛ	
	ГРУПА ЕВЕРОЛІМУСА	ГРУПА КОНТРОЛЮ	ГРУПА ЕВЕРОЛІМУСА	ГРУПА КОНТРОЛЮ
B156 [5]	8,6	28,3	69 ± 28	110 ± 52
B201 [6]	23,2	24,0	144 ± 64	157 ± 61
B251 [7]	19,2	24,0	135 ± 103	168 ± 127
A2306* [9]	25,9	НП	81,7 ± 28,0	НП
A2307* [9]	13,7	НП	63,7 ± 30,0	НП

з такролімусом (так званий стандартний протокол імуносупресії, U.S. FDA), а також вплив пізнього переведення з ІКН на еверолімус (більш ніж через 12 міс.) на розвиток *CAN/IFTA* [4].

Результати досліджень свідчать про доцільність використання еверолімуса в різних комбінаціях і схемах, а також в якості ранньої заміни терапії ІКН, перш за все в розрізі покращення віддалених результатів трансплантації нирки і захисту трансплантата від хронічного відторгнення. У **табл. 1** наведені дані, отримані при лікуванні еверолімусом в дозі 1,5 міліграма через 12 міс.

Враховуючи перспективність клінічного застосування інгібіторів *mTOR*, планується проведення мультицентрових клінічних випробувань по вивченню ефективності, безпеки і переносимості ранньої заміни ІКН на еверолімус у реципієнтів 65 років і старших; а також призначення еверолімуса відразу після трансплантації або після лікування ІКН протягом 1 міс. у реципієнтів 60 років і старших, яким пересаджена нирка донора похилого віку (60 років і старших). Цікавим є дослідження, яке проводять *H. Holdaas* співавт., щодо аналізу серцево-судинних ефектів і факторів ризику при тривалому лікуванні еверолімусом ІКН [4].

ВИСНОВКИ

ТАКИМ ЧИНОМ, ОСТАННІМИ РОКАМИ У ЗВ'ЯЗКУ З РЕЗУЛЬТАТАМИ ЧИСЛЕННИХ ДОСЛІДЖЕНЬ І КЛІНІЧНИХ РОЗРОБОК МАЄ МІСЦЕ ТЕНДЕНЦІЯ ДО ЗМІНИ СХЕМ ПРИЗНАЧЕННЯ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ, ЩО ОБУМОВЛЕНО НЕОБХІДНІСТЮ ПОЛІПШЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ, ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ТРАНСПЛАНТАТА, А ТАКОЖ ЙОГО ЗАХИСТУ ВІД ХРОНІЧНОГО ВІДТОРГНЕННЯ.

ШИРОКЕ КЛІНІЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРІВ *mTOR* В СХЕМАХ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ Є ПЕРСПЕКТИВНИМ І БЕЗПЕЧНИМ, А ТАКОЖ СПРІЯЄ ЯК ПОЛІПШЕННЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ, ТАК І ТРИВАЛОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАТА.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Campistol J. M.* Minimizing the risk of posttransplant malignancy [Text] / *J. M. Campistol* // *Transplantation*. – 2009. – **Vol. 87, Suppl. 8**. – P. 19–22.
2. Chronic allograft nephropathy – a clinical syndrome: early detection and the potential role of proliferation signal inhibitors [Text] / *J. M. Campistol, I. N. Boletis, J. Dantal et al.* // *Clin. Transplant.* – 2009. – **Vol. 23, N 3**. – P. 769–777.
3. Chronic renal allograft damage: existing challenges [Text] / *M. Arias, D. Serón, F. Moreso et al.* // *Transplantation*. – 2011. – **Vol. 91, Suppl. 9**. – P. 4–25.
4. Early, abrupt conversion of de novo renal transplant patients from cyclosporine to everolimus: results of a pilot study [Text] / *H. Holdaas, O. Bentdal, P. Pfeffer et al.* // *Clin. Transplant.* – 2008. – **Vol. 22, N 3**. – P. 366–371.
5. Everolimus and reduced exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study [Text] / *B. Nashan, J. Curtis, C. Ponticelli et al.* // *Transplantation*. – 2004. – **Vol. 78, N 9**. – P. 1332–1340.
6. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolatemofetil in de novo renal transplant recipients [Text] / *S. Vitko, R. Margreiter, W. Weimar et al.* // *Transplantation*. – 2004. – **Vol. 78, N 10**. – P. 1532–1540.
7. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study [Text] / *M. I. Lorber, S. Mulgaonkar, K. M. Butt et al.* // *Transplantation*. – 2005. – **Vol. 80, N 2**. – P. 244–252.
8. Monaco A. P. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy [Text] / *A. P. Monaco* // *Transplantation*. – 2009. – **Vol. 87, N 2**. – P. 157–163.
9. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients [Text] / *H. Jr. Tedesco-Silva, S. Vitko, J. Pascual et al.* // *Transpl. Int.* – 2007. – **Vol. 20, N 1**. – P. 26–27.

Автор підтверджує відсутність можливих конфліктів інтересів.

Стаття надійшла до редакції 10.02.2014 р.

Прийнята до друку 26.02.2014 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.



СТАТТЯ НА САЙТІ
TRANSPLANTOLOGY.ORG