



The
Transplantation
Society

KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE CARE OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

УДК 616.61-089.843

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВОДНЫЕ ДАННЫЕ			
Ограничение ответственности	Siii	Глава 14: Другие инфекции	S59
Состав Рабочей Группы	Siv	14.1: Инфекция мочевыводящих путей	S59
Члены правления KDIGO	Svi	14.2: Пневмоцистная пневмония	S60
Сокращения и обозначения	Svii	14.3: Туберкулез	S61
Пояснения к ссылкам и обозначениям	Sviii	14.4: Профилактика кандидоза	S62
Резюме	S1	РАЗДЕЛ III	
Предисловие	S2	ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	
Содержание Практических Клинических Рекомендаций и его предполагаемые пользователи	S3	Введение	
РАЗДЕЛ I		Глава 15: Сахарный диабет	S66
ИММУНОСУПРЕССИЯ		15.1: Скрининг на посттрансплантационный вновь начавшийся сахарный диабет (NODAT)	S66
Введение		15.2: Ведение пациента с NODAT либо с диабетом, выявленным при трансплантации	S68
Глава 1: Индукционная терапия	S6	Глава 16: Гипертензия, дислипидемия, употребление табака и ожирение	S71
Глава 2: Начальная поддерживающая иммуносупрессивная терапия	S10	16.1: Гипертензия	S71
Глава 3: Поддерживающая иммуносупрессивная терапия в отдаленном периоде	S14	16.2: Дислипидемия	S73
Глава 4: Стратегии по сокращению расходов на препараты	S16	16.3: Употребление табака	S75
Глава 5: Мониторинг концентрации иммуносупрессивных препаратов	S19	16.4: Ожирение	S77
Глава 6: Лечение острого отторжения	S21	Глава 17: Ведение пациента с заболеваниями сердечно-сосудистой системы	S80
Глава 7: Лечение хронического повреждения аллотрансплантата	S23	РАЗДЕЛ IV	
РАЗДЕЛ II		ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ	
МОНИТОРИНГ ТРАНСПЛАНТАТА И ИНФЕКЦИИ		Введение	
Введение	S25	Глава 18: Рак кожи и губ	S84
Глава 8: Мониторинг функции почечного аллотрансплантата	S26	Глава 19: Некожные злокачественные новообразования	S86
Глава 9: Биопсия почечного аллотрансплантата	S27	Глава 20: Ведение онкологического пациента с сокращением иммуносупрессивных препаратов	S89
Глава 10: Рецидивирующие заболевания почек	S30	РАЗДЕЛ V	
Глава 11: Предупреждение, обнаружение и устранение последствий несоблюдения пациентом врачебных назначений	S33	ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ	
Глава 12: Вакцинация	S38	Введение	
Глава 13: Вирусные заболевания	S41	Глава 21: Посттрансплантационные заболевания костей	S93
13.1: Полиомиелит вирус ВК	S44	Глава 22: Гематологические осложнения	S97
13.2: ЦМВ	S44	Глава 23: Гиперурикемия и подагра	S102
13.3: Вирус Эпштейна-Барра и посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь (ПТЛБ)	S46	Глава 24: Рост и развитие	S104
13.4: Вирус простого герпеса 1, 2 типа, вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая	S48	Глава 25: Сексуальная функция и фертильность	S106
13.5: Вирус гепатита С	S48	25.1: Сексуальная функция	S106
13.6: Вирус гепатита В	S50	25.2: Женская фертильность	S107
13.7: ВИЧ	S52	25.3: Мужская фертильность	S108
	S53	Глава 26: Образ жизни	S110
	S57	Глава 27: Психическое здоровье	S111
		Приложение: Методы дальнейшей доработки Клинических Рекомендаций	S112
		Биографические данные и раскрытие информации	S125
		Благодарности авторов	S129
		Ссылки	S131

ТАБЛИЦЫ

	Нумерация страниц оригинала		
Таблица 1. Риск острого отторжения при многофакторном анализе	S9	Таблица 22. Основные принципы выявления гипертонии	S72
Таблица 2. Профили токсичности иммуносупрессивных препаратов	S15	Таблица 23. Пороговые значения кровяного давления для выявления гипертонии у взрослых	S72
Таблица 3. Снижение затрат на CNI при одновременном использовании кетоназола	S17	Таблица 24. Преимущества и недостатки основных классов антигипертензивных агентов у реципиентов почечного трансплантата	S73
Таблица 4. Рутинный скрининг после трансплантации почки	S28	Таблица 25. Фармакологическая терапия по прекращению курения сигарет для реципиентов почечного трансплантата	S76
Таблица 5. Некоторые причины протеинурии после трансплантации почки	S28	Таблица 26. Определение и классификация степени ожирения среди взрослых	S77
Таблица 6. Определения протеинурии и альбуминурии	S29	Таблица 27. Определение и классификация степени ожирения для детей и подростков возраста от 6 лет и старше	S77
Таблица 7. Диагностические критерии острого почечного повреждения	S31	Таблица 28. Методические рекомендации Национального института сердца, легких и крови по снижению массы тела	S79
Таблица 8. Скрининг возвратных заболеваний	S34	Таблица 29. Классификация раковых заболеваний по SIR для KTRs и заболеваемость раком	S82
Таблица 9. Оценка соблюдения пациентом врачебных рекомендаций	S38	Таблица 30. Раковые опухоли, связанные с вирусами	S90
Таблица 10. Факторы риска несоблюдения пациентом врачебных рекомендаций	S39	Таблица 31. Препараты, назначаемые в случае гематологических нарушений	S98
Таблица 11. Краткое описание мероприятий, направленных на улучшение соблюдения врачебных рекомендаций	S39	Таблица 32. Вопросы для систематического мониторинга и критерии скрининга	S114
Таблица 12. Вакцины, рекомендуемые после трансплантации почки	S42	Таблица 33. Совокупность использованных источников литературы по RCTs	S118
Таблица 13. Вакцины, противопоказанные после трансплантации	S42	Таблица 34. Иерархия результатов	S119
Таблица 14. Лечение ВКВ-нефропатии путем модификации поддерживающей иммуносупрессии	S45	Таблица 35. Классификация качества исследований	S119
Таблица 15. Категории PTLD	S50	Таблица 36. Пример профиля доказательств	S120
Таблица 16. Результаты клинических испытаний терапии ламивудином	S56	Таблица 37. GRADE система для оценки качества доказательств	S122
Таблица 17. Антимикробные агенты для профилактики пневмоцистной пневмонии у реципиентов почечного трансплантата	S61	Таблица 38. Финальный уровень/степень для общей оценки качества доказательств	S122
Таблица 18. Независимые предикторы сердечно-сосудистых заболеваний у реципиентов почечного трансплантата	S64	Таблица 39. Баланс пользы и вреда	S123
Таблица 19. Критерии для диагностики диабета	S66	Таблица 40. Номенклатура KDIGO и описание рекомендаций по градации/определению уровней	S123
Таблица 20. Факторы риска NODAT	S67	Таблица 41. Определяющие факторы для оценки верности рекомендации	S124
Таблица 21. Фармакологическое ведение диабета у реципиентов почечного трансплантата	S69		

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Si–Si

РИСУНКИ

	Нумерация страниц оригинала
Диаграмма 1. Клиренс HBeAg vs длительность терапии ламивудином	S56
Диаграмма 2. Схема поиска литературы по рандомизированным контролируемым исследованиям в систематических обзорах	S118

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Sii–Sii

ОГРАНИЧЕНИЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

РАЗДЕЛ I: ПРИМЕНЕНИЕ ПРАКТИЧЕСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО РУКОВОДСТВА

Этот документ, содержащий рекомендации по клинической практике, основывается на наиболее качественной информации, доступной на март 2009. Его предназначение в предоставлении информации и помощи в принятии решений. Он не предназна-

чен для определения стандартов медицинской помощи, его не следует толковать таким образом и воспринимать как предписание единственно возможного варианта ведения.

На практике неизбежно возникновение разных вариантов, когда клиницисты принимают во внимание потребности конкретных пациентов, имеющиеся ресурсы и иные ограничения,

связанные со спецификой лечебного учреждения или вида деятельности. Каждый специалист в медицине, использующий настоящие рекомендации, несет ответственность за оценку целесообразности их применения в каждой конкретной клинической ситуации.

Рекомендации для проведения научных исследований, содержащиеся в настоящем документе, носят общий характер и не подразумевают специфический протокол.

РАЗДЕЛ II: РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ

KDIGO делает все возможное, чтобы избежать каких-либо действительных или кажущихся конфликтов, которые могут возникнуть в результате внешних отношений или личного, профессионального, либо делового интереса члена Рабочей Группы.

Все члены Рабочей Группы обязаны заполнить, подписать и представить форму раскрытия информации и аттестации, отражающей все подобные отношения, которые могли бы считаться предполагаемым или фактическим конфликтом интересов.

Этот документ ежегодно обновляется, а информация соответствующим образом корректируется.

Вся представленная информация публикуется в полном объеме в конце этого документа в разделе биографических данных членов Рабочей Группы и информации для раскрытия. Вся такая представленная информация собирается и хранится в NKF, который является управляющим агентом KDIGO.

Организация KDIGO выражает свою благодарность следующим спонсорам, которые создают возможность реализовать нашу инициативу: Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-LaRoche, J.C. Penney, NATCO-The Organization for Transplant Professionals, National Kidney Foundation-Board of Directors, Novartis, Robert and Jane Cizik Foundation, Shire, Transwestern Commercial Services, and Wyeth.

Организация KDIGO поддерживается консорциумом спонсоров, и никакие иные формы финансирования не принимаются для разработки конкретных рекомендаций.

СО-ПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Bertram L. Kasiske, MD
Hennepin County Medical Center
Minneapolis, MN

Martin G. Zeier, MD, FASN
University Hospital of Heidelberg
Heidelberg, Germany

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Jonathan C. Craig, MBChB, MM (Clin Epi), DCH,
FRACP, PhD
The Children's Hospital at Westmead
Westmead, Australia

Henrik Ekberg, MD, PhD
Lund University
Malmö, Sweden

Catherine A. Garvey, RN, BA, CCTC
University of Minnesota
Minneapolis MN

Michael D. Green, MD, MPH
Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, PA

Vivekanand Jha, MD, FRCP
Postgraduate Medical Institute
Chandigarh, India

Michelle A. Josephson, MD
University of Chicago
Chicago, IL

Bryce A. Kiberd, MD
Dalhousie University
Halifax, Canada

Henri A. Kreis, MD
Université Paris Descartes &
Hôpital Necker
Paris, France

Ruth A. McDonald, MD
University of Washington
Seattle Children's Hospital
Seattle, WA

John M. Newmann, PhD, MPH
Health Policy Research & Analysis
Reston, VA

Gregorio T. Obrador, MD, MPH
Universidad Panamericana School of Medicine
Mexico City, Mexico

Liaison to The Transplantation Society and the Global Alliance of Transplantation:

Jeremy R. Chapman, MD, FRACP, FRCP
Westmead Hospital
Westmead, Australia

Liaison to the American Society of Transplantation

Flavio G. Vincenti, MD
University of California at San Francisco
San Francisco, CA

Evidence Review Team /Группа по мониторингу доказательств

**Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation,
Tufts Medical Center, Boston, MA, USA:**

Ethan M. Balk, MD, MPH,
Martin Wagner, MD, MS,
Gowri Raman, MD,
Samuel Abariga, MD, MS,
Amy Earley, BS,

руководитель проекта и директор, доказательная медицина
помощник руководителя проекта
научный сотрудник
научный сотрудник
координатор проекта

In addition, support and supervision were provided by:

Katrin Uhlig, MD, MS,
Joseph Lau, MD,

Кроме того, поддержку, контроль и наблюдение обеспечили:
директор, разработка рекомендаций
консультант по методам

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S1v-S1v

**Области профессиональной деятельности членов Рабочей Группы
и информация для раскрытия**

Члены Рабочих Групп	Профессиональная специализация	Информация для раскрытия
Bertram L. Kasiske, MD Work Group Co-Chair; USA	Трансплантолог-нефролог	Советник/консультант: Astellas; LithoLink; Novartis; Wyeth Финансовая поддержка: Bristol-Myers Squibb; Genzyme; Merck-Schering Plough
Martin G. Zeier, MD, FASN Work Group Co-Chair; Germany	Трансплантолог-нефролог	Финансовая поддержка: Astellas; Novartis; Parexel
Jeremy R. Chapman, MD, FRACP, FRCP Australia	Трансплантолог-нефролог координатор: The Transplantation Society and the Global Alliance for Transplantation	Советник/консультант: Astellas; Hoffmann-LaRoche; Novartis; Wyeth Финансовая поддержка: Bristol-Myers Squibb; Novartis; Wyeth
Jonathan C. Craig, MBChB, MM (Clin Epi), DCH, FRACP, PhD Australia	Педиатр, трансплантолог-нефролог	Нет информации для раскрытия
Henrik Ekberg, MD, PhD Sweden	Трансплантолог-хирург	Советник/консультант: Astellas; Bristol-Myers Squibb; Hansa Medical; Hoffmann-LaRoche; Life Cycle Pharma; Novartis; Wyeth спикер: Astellas; Hoffmann-LaRoche
Catherine A. Garvey, RN, BA, CCTC USA	Трансплантолог-координатор	нет информации для раскрытия
Michael D. Green, MD, MPH USA	Педиатр, специалист по инфекционным заболеваниям при трансплантациях	нет информации для раскрытия
Vivekanand Jha, MD, FRCP India	Трансплантолог-нефролог	нет информации для раскрытия
Michelle A. Josephson, MD USA	Трансплантолог-нефролог	Advisor/Consultant/консультант: Digitas Health; MKSAP; Wyeth Speaker/спикер/выступал докладчиком для Hoffmann- LaRoche Grant/Research Support/финансовая поддержка: Amgen; Astellas; Wyeth
Bryce A. Kiberd, MD Canada	Трансплантолог-нефролог	Speaker/спикер/выступал докладчиком для: Hoffmann- LaRoche
Henri A. Kreis, MD France	Трансплантолог-нефролог	Advisor/Consultant/консультант: Novimmune
Ruth A. McDonald, MD USA	Педиатр, трансплантолог-нефролог	No relevant financial relationships reported/нет информации для раскрытия
John M. Newmann, PhD, MPH USA	Реципиент	Advisor/Consultant/консультант: Arbor Research Collaborative; Renaissance Health Care
Gregorio T. Obrador, MD, MPH Mexico	Трансплантолог-нефролог	No relevant financial relationships reported/нет информации для раскрытия
Flavio G. Vincenti, MD USA	Трансплантолог-нефролог	Liaison for/сотрудничество с the American Society of Transplantation Grant/Research Support/финансовая поддержка: Astellas; Bristol-Myers Squibb; Genentech; Hoffmann-LaRoche; Novartis; Wyeth

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Sv–Sv

ЧЛЕНЫ СОВЕТА KDIGO

Garabed Eknoyan, MD

Norbert Lameire, MD

со-председатели, основавшие KDIGO

Kai-Uwe Eckardt, MD

Bertram L. Kasiske, MD

со-председатель KDIGO

Omar I. Abboud, MD, FRCP
 Sharon Adler, MD, FASN
 Sharon P. Andreoli, MD
 Robert Atkins, MD
 Mohamed Benghanem Gharbi, MD, PhD
 Gavin J. Becker, MD, FRACP
 Fred Brown, MBA, FACHE
 Jerilynn D. Burrowes, PhD, RD
 Evelyn Butera, MS, RN, CNN
 Daniel Cattran, MD, FRCPC
 Allan J. Collins, MD, FACP
 Ricardo Correa-Rotter, MD
 William G. Couser, MD
 Olivier Coustere
 Adrian Covic, MD, PhD
 Jonathan C. Craig, MBChB, MM (Clin Epi),
 DCH, FRACP, PhD
 Angel de Francisco, MD
 Paul de Jong, MD
 Tilman B. Drüeke, MD, FRCP
 Denis P. Fouque, MD, PhD
 Gordon Guyatt, MD, MSc, BSc, FRCPC
 Philip Halloran, MD, PhD
 David Harris, MD

со-председатель KDIGO

Michel Jadoul, MD
 Vivekanand Jha, MD, FRCP
 Martin K. Kuhlmann, MD
 Suhnggwon Kim, MD, PhD
 Adeera Levin, MD, FRCPC
 Nathan W. Levin, MD, FACP
 Philip K.T. Li, MD, FRCP, FACP
 Zhi-Hong Liu, MD
 Francesco Locatelli, MD
 Alison M. MacLeod, MBChB, MD, FRCP
 Pablo Massari, MD
 Peter A. McCullough, MD, MPH, FACC, FACP, FCCP,
 FAHA
 Rafique Moosa, MD
 Miguel C. Riella, MD
 Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD
 Robert Schrier, MD
 Trent Tipple, MD
 Yusuke Tsukamoto, MD
 Raymond Vanholder, MD
 Giancarlo Viberti, MD, FRCP
 Theodor Vogels, MSW
 David Wheeler, MD, FRCP
 Carmine Zoccali, MD

Сотрудники KDIGO по разработке Рекомендаций

Kerry Willis, PhD,	старший вице-президент по научной деятельности
Donna Fingerhut,	управляющий директор по научной деятельности
Michael Cheung,	директор, создание рекомендаций
Dekeya Slaughter-Larkem,	руководитель проекта, создание рекомендаций
Sean Slifer,	менеджер по научной деятельности

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Svi–Svi

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

Сокращения и обозначения	Термин	BCG	Bacillus Calmette-Guérin – бацилла Кальмета–Герена
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes	BKV	BK polyoma virus – BK полиома вирус
ACE-I	Angiotensin-converting enzyme inhibitor – Ингибитор ангиотензин-1-превращающего фермента	BMD	Bone mineral density – минеральная плотность костной ткани
ADA	American Diabetes Association – Американская Ассоциация Диабета	BMI	Body mass index – индекс массы тела
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease	CAD	Coronary artery disease – ишемическая болезнь сердца
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation – Анализ методических рекомендаций по научно-исследовательской деятельности	CAI	Chronic allograft injury – хроническое повреждение трансплантата
ALG	Antilymphocyte globulin – антилимфоцитарный глобулин	CAN	Chronic allograft nephropathy – хроническая нефропатия трансплантата
ALT	Alanine aminotransferase – аланин-аминотрансфераза	CCB	Calcium-channel blocker – блокатор кальциевых каналов
ANCA	Antineutrophil cytoplasmic antibody – антинейтрофильные цитоплазматические антитела	CDC	US Centers for Disease Control and Prevention – Центры контроля и профилактики заболеваний в США
ARB	Angiotensin II receptor blocker – блокатор рецепторов ангиотензина II	CHF	Congestive heart failure – застойная сердечная недостаточность
ATG	Antithymocyte globulin – антиtimoцитарный глобулин	CI	Confidence Interval – доверительный интервал
AUC	Area under concentration-time curve – площадь под кривой концентрация-время	CKD	Chronic kidney disease – хроническая болезнь почек (ХБП)
		CKD-MBD	Chronic kidney disease–mineral and bone disorder – минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП)

CMV	Cytomegalovirus – цитомегаловирус	IL2-RA	Interleukin-2 receptor antagonist – антагонист рецептора интерлейкина-2
CNI	Calcineurin inhibitor – ингибитор кальциневрина	IF/TA	Interstitial fibrosis and tubular atrophy – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия
COGS	Conference on Guideline Standardization – Конференция по стандартизации рекомендаций	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Болезнь Почек: Улучшение Глобальных Исходов
CsA	Cyclosporine A – циклоспорин А	KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – Инициатива Качества Лечения
CsA-ME	Cyclosporine A microemulsion – микроэмульсия циклоспорина А	KTR	Kidney transplant recipient – реципиент трансплантированной почки
CSF	Colony-stimulating factor – колониестимулирующий фактор	LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol – холестерин липопротеинов низкой плотности
CVD	Cardiovascular disease – сердечно-сосудистые заболевания	MMF	Mycophenolate mofetil – мофетила микофенолат
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4 – цитохром P450 3A4	MPA	Mycophenolic acid – микофеноловая кислота
D	Transplant donor – донор трансплантата	MPGN	Membranoproliferative glomerulonephritis – мембранопролиферативный гломерулонефрит
DGF	Delayed graft function – отсроченная функция трансплантата	mTORi	Mammalian target of rapamycin inhibitor(s) – ингибитор(ы) мишени рапамицина млекопитающих
EBV	Epstein-Barr virus – вирус Эпштейна–Барра	NAT	Nucleic acid testing – тесты, основанные на использовании нуклеиновых кислот
EC-MPS	Enteric-coated mycophenolate sodium – микофенолат натрия, покрытый кишечнорастворимой оболочкой	NIH	National Institutes of Health – национальные институты здравоохранения
eGFR	Estimated glomerular filtration rate – расчетная скорость клубочковой фильтрации	NKF	National Kidney Foundation – Национальный Почечный Фонд
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay – ферментный иммуносорбентный анализ	NODAT	New-onset diabetes after transplantation – вновь возникший после трансплантации диабет
ERT	Evidence Review Team – Группа по обзору доказательств	OKT3	Muromonab (anti-T-cell antibody) – muromonab (антитела к Т-клеткам)
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent – стимулятор эритропоэза	PTH	Parathyroid hormone – гормон паращитовидных желез
FDA	Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами	PCP	Pneumocystis jirovecii pneumonia – пневмоцистная пневмония
FOBT	Fecal occult blood testing – анализ кала на скрытую кровь	PPD	Purified protein derivative – очищенный белковый продукт
FSGS	Focal segmental glomerulosclerosis – фокально-сегментарный гломерулосклероз	PRA	Panel-reactive antibody – предсуществующие антитела
GBM	Glomerular basement membrane – клубочковая базальная мембрана	PSA	Prostate-specific antigen – простатоспецифический антиген
GFR	Glomerular filtration rate – скорость клубочковой фильтрации	PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disease – посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания
HbA1c	Hemoglobin A1c – гемоглобин A1c, гликозилированный гемоглобин	PVD	Peripheral vascular disease – болезнь периферических сосудов
HBcAb	Antibody to hepatitis B core antigen – антитела к ядерному антигену вируса гепатита В	R	Transplant recipient – реципиент трансплантата
HBsAg	Hepatitis B E antigen – антиген Е гепатита В	RCT	Randomized controlled trial – рандомизированное контролируемое исследование
HBsAb	Antibody to hepatitis B surface – антитела к поверхностному антигену гепатита В antigen	RR	Relative risk – относительный риск
HBsAg	Hepatitis B surface antigen – поверхностный антиген гепатита В	rhGH	Recombinant human growth hormone – рекомбинантный гормон роста человека
HBV	Hepatitis B Virus – вирус гепатита В	SIR	Standardized incidence ratio – стандартизированное отношение заболеваемости
HCV	Hepatitis C Virus – вирус гепатита С	TB	Tuberculosis – туберкулез
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol – холестерин липопротеинов высокой плотности	UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study – проспективное исследование диабета в Великобритании
HIV	Human immunodeficiency virus – вирус иммунодефицита человека, ВИЧ	USPSTF	US Preventive Services Task Force
HLA	Human leukocyte antigen – лейкоцитарный антиген человека	UTI	Urinary tract infection – инфекция мочевыводящих путей
HPV	Human papillomavirus – вирус папилломы человека	VZV	Varicella zoster virus – вирус ветряной оспы
HSV	Herpes simplex virus – вирус простого герпеса	WHO	World Health Organization – Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)
HUS	Hemolytic-uremic syndrome – гемолитико-уремический синдром		
IgA	Immunoglobulin A – иммуноглобулин А		
IgG	Immunoglobulin G – иммуноглобулин G		
IL2	Interleukin 2 – интерлейкин 2		

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Svii–Svii

ПОЯСНЕНИЯ К ССЫЛКАМ И ОБОЗНАЧЕНИЯМ**НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ ПРИСВОЕНИЯ РЕЙТИНГОВ РЕКОМЕНДАЦИЯМ**

Внутри каждого вида рекомендаций степень убедительности рекомендаций подразделяется на уровни (Уровень 1, Уровень 2 и Без уровня), также показано качество подтверждающих доказательств, которое подразделяется на А, В, С или D.

Степень убедительности рекомендаций – Уровень	применение		
	Пациенты	Клиницисты	Возможность принятия в качестве стандарта/ политики
Уровень 1 «Мы рекомендуем»	Большинство людей в вашей ситуации хотели бы следовать рекомендуемому путем, и лишь небольшая часть не хотела бы	Большинству пациентов следует получить рекомендуемый курс действий	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта/политики в большинстве ситуаций
Уровень 2 «Мы предлагаем»	Большинство людей в вашей ситуации хотели бы следовать рекомендуемому путем, но многие не хотели бы	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия этих рекомендаций в качестве стандарта/политики

* Дополнительная категория «Без уровня» (=Уровень Не Дифференцирован), как правило, использовалась для выдачи руководящих/методических указаний, основанных на здравом смысле, или в том случае, где тема не допускает адекватного применения системы доказательств.

Наиболее распространенными примерами являются рекомендации, касающиеся мониторинга интервалов, ситуации консультирования и выдачи рекомендаций врачами других специальностей.

Недифференцированные по уровням рекомендации обычно оформляются как простой декларативный документ, но не предназначены для того, чтобы толковаться как преимущественные по степени убедительности рекомендации по сравнению с рекомендациями Уровня 1 или 2.

Группа А	Высокое качество доказательств. Мы уверены, что реальный эффект находится близко к полученному значению оценки эффекта
Группа В	Среднее качество доказательств. Реальный эффект, вероятно, находится недалеко от полученного значения оценки эффекта, но существует вероятность, что они существенно отличаются
Группа С	Низкое качество доказательств. Реальный эффект может существенно отличаться от полученного значения оценки эффекта
Группа D	Очень низкое качество доказательств. Оценка эффекта очень неопределенна и часто может быть далека от истины

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Sviii–Sviii

Коэффициенты пересчёта единиц метрической системы измерений в единицы системы СИ

Параметр	Метрическая система измерений	Коэффициент пересчёта	Система СИ
Albumin/альбумин	g/dL	10	g/L
Calcium/кальций	mg/dL	0,2495	mmol/L
Cholesterol/холестерин	mg/dL	0,02586	mmol/L
Creatinine /креатинин	mg/dL	88,4	µmol/L
Creatinine clearance / клиренс креатинина	mL/min	0,01667	mL/s
Glucose/глюкоза	mg/dL	0,05551	mmol/L
Hemoglobin/гемоглобин	g/dL	10	g/L
High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)/ холестерин липопротеинов высокой плотности	mg/dL	0,02586	mmol/L
Insulin /инсулин	µU/mL	7,175	pmol/L
Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)/ холестерин липопротеинов низкой плотности	mg/dL	0,02586	mmol/L
Neutrophil count/ количество нейтрофилов	#/µL	1 × 10 ⁶	#/L
Parathyroid hormone/ гормон околощитовидной железы	pg/mL	1	ng/L
Phosphate (as inorganic phosphorus)/ фосфаты (как минеральные фосфаты)	mg/dL	0,3229	mmol/L
Platelet count/ количество тромбоцитов	#/µL	1 × 10 ⁶	#/L
Protein, total/ белок общий	g/dL	10	g/L
Titers/титр	copies/mL	1000	copies/L
Triglycerides/триглицериды	mg/dL	0,01129	mmol/L

Uric acid/ мочевая кислота	mg/dL	59,48	µmol/L
Urinary oxalate excretion/ выделение оксалатов с мочой	mg/dL	11,11	µmol/d
Urinary protein excretion/ выделение белка с мочой	g/dL	1000	mg/dL
Vitamin D, 25-Hydroxyvitamin D/витамин D, 25-гидроксивитамин D	ng/mL	2,496	nmol/L

Примечание. Значение показателя в метрической системе измерений × коэффициент пересчёта = значение показателя в системе СИ
 Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Six–Six

Абстракт

American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157
 Wiley Periodicals Inc

© 2009 The Authors

Journal compilation © 2009 The American Society of
 Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons
 doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x

РЕЗЮМЕ

Рекомендации KDIGO по клинической практике 2009 г. по наблюдению, ведению и лечению реципиентов трансплантата почки предназначены для оказания помощи практикующим клиницистам, ведущим взрослых и детей после трансплантации почек. Процесс разработки Рекомендаций следовал подходу, основанному на доказательствах, рекомендации по тактике ведения пациента основаны на систематических обзорах соответствующих клинических исследований. Критический анализ качества доказательств и степени убедительности рекомендаций приводятся на основании применения GRADE подхода (экспертиза, разработка и оценка уровней степени убедительности рекомендаций). Настоящее Руководство содержит рекомендации по иммуносупрессии, мониторингу состояния трансплантата, а также профилактике и лечению инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и других осложнений, которые являются наиболее распространенными среди пациентов KTR, включая гематологические и костные нарушения. Ограниченность доказательств, особенно в связи с отсутствием конкретных результатов клинических испытаний, является предметом обсуждения, по ним приводятся предложения для будущих исследований.

Ключевые слова: Клинические рекомендации; Болезни Почек – Улучшение Глобальных Результатов Лечения (KDIGO); ведение пациентов KTR; иммуносупрессия; мониторинг состояния трансплантата; инфекционные заболевания; сердечно-сосудистые заболевания; злокачественные новообразования; минеральные и костные нарушения; гематологические осложнения; гиперурикемия; подагра; рост; половая функция; фертильность; психическое здоровье.

Ссылки на этот документ должны быть сделаны в следующем формате:

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Начиная с первой успешной трансплантации почки в 1954 году, прослеживается экспоненциальный рост публикаций, связанных с ведением пациентов KTR. Кроме того, наука проведения и интерпретации результатов как клинических, так и обсервационных исследований, стала все более противоречивой и сложной. Ведение пациентов KTRs требует специальных знаний в различных областях, например, иммунологии, фармакологии, нефрологии, эндокринологии и инфекционных заболеваний. Два последних варианта исчерпывающих рекомендаций по ведению KTRs были опубликованы в 2000 г. Американским обществом трансплантологов и Европейской Экспертной Группой Рекомендаций по Надлежащей Клинической Практике (the European Best Practices Guidelines Expert Group). Оба эти выпуска Практического клинического руководства основывались, главным образом, на мнениях экспертов, не на обзорах точных доказательств. По этим причинам Международный консорциум разработчиков, KDIGO пришел к выводу о необходимости выпуска новых, основанных на доказательствах рекомендаций по ведению KTRs.

Мы надеемся, что этот документ будет служить ряду полезных целей. Наша основная цель – улучшение качества ведения пациентов. Мы надеемся достичь этой цели в краткосрочной перспективе, помогая клиницистам узнать и лучше понимать доказательства (или их отсутствие), которые определяют текущую практику. Делая эти рекомендации широкоприменимыми, наша цель в поощрении и создании условий для организации и развития трансплантационных программ во всем мире. Наконец, предоставляя исчерпывающие рекомендации, основанные на доказательствах, настоящий документ также поможет определить те области, где доказательства отсутствуют и исследования необходимы. Помощь в определении областей, требующих дополнительных исследований, часто недооценивается, но при этом является очень важной функцией дальнейшего развития практического руководства.

Мы использовали систему GRADE для оценки степени убедительности доказательств и рекомендаций. Из всей совокупности лишь 4 (2%) рекомендации в этом выпуске Руководства отнесены по общему качеству доказательственной базы к Группе А, тогда как 27 (13,6%) рекомендаций были отнесены к Группе В, 77 (38,9%) рекомендаций были отнесены к Группе С и 90 (45,5%) рекомендаций были отнесены к Группе D. Но при этом существуют иные причины, помимо качества доказательств, для отнесения рекомендаций к Уровню 1 или 2, в общем, существует корреляция между качеством общей доказательной базы и степенью убедительности рекомендаций. Таким образом, 50 (25,3%) рекомендаций отнесены к Уровню 1 и 148 (74,7%) рекомендаций отнесены к Уровню 2. 3 (1,5%) рекомендации были квалифицированы как 1А, 16 (8,1%) рекомендаций – 1В, 18 (9,1%) рекомендаций – 1С и 13 (6,6%) рекомендаций – 1D. 1 (0,5%) рекомендация была квалифицирована как 2А, 11 (5,6%) рекомендаций – 2В, 59 (29,8%) рекомендаций – 2С и 77 (38,9%) рекомендаций – 2D. 45 (18,5%) рекомендаций были квалифицированы как «Без уровня» (=Уровень Не Дифференцирован).

Есть мнение, что рекомендации не следует делать, если доказательная база слаба. Тем не менее, клиницисты в своей повседневной практике вынуждены принимать клинические решения, и они часто спрашивают, «что эксперты делают в этом случае»? Мы предлагаем вариант – дать рекомендацию, нежели промолчать. Эти рекомендации часто имели низкие оценки по степени убедительности и силе доказательств рекомендаций, или не были никак классифицированы. Это важно осознавать пользователям таких рекомендаций (см. раздел «Ограничение ответственности»). В любом случае эти рекомендации призваны быть точкой отсчета для клиницистов для запуска, но не остановки, процесса изучения конкретного вопроса в своей ежедневной практической деятельности.

Мы хотели бы поблагодарить нашего Сопредседателя Martin Zeier, который совместно со всеми членами Рабочей Группы добровольно потратил бесчисленное количество часов своего времени для разработки настоящего Руководства. Мы также благодарим членов Группы по мониторингу доказательств и сотрудников Фонда NKF, которые сделали возможным реализацию этого проекта. Наконец, мы также особенно многим обязаны большому кругу членов Совета KDIGO и других лиц, которые вызвались добровольно посвятить свое время рецензированию настоящего документа и дали полезные советы.

Kai-Uwe Eckardt, MD
KDIGO Co-Chair/ Сопредседатель KDIGO
Bertram L. Kasiske, MD
KDIGO Co-Chair/ Сопредседатель KDIGO

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S2–S2

СОДЕРЖАНИЕ ПРАКТИЧЕСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО РУКОВОДСТВА И ЕГО ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ ПОЛЬЗОВАТЕЛИ

Настоящее Руководство описывает методы профилактики и лечения осложнений, которые происходят после трансплантации почек. Мы не касаемся оказания помощи до операции трансплантации. В частности, мы не затрагиваем вопросы, относящиеся к оценке и отбору пациентов-кандидатов для трансплантации и тактики их ведения, а также к оценке и отбору доноров почек. Хотя многие вопросы, которые имеют отношение к KTRs, также имеют отношение к реципиентам трансплантации других органов, мы ограничиваем содержание настоящих Рекомендаций только вопросами по KTRs.

Мы отражаем только те аспекты оказания помощи, которые с большой вероятностью отличают пациентов KTRs от общей популяции. Например, мы имеем дело с диагностикой и лечением острого отторжения трансплантата, но не с диагностикой и лечением внебольничной пневмонии в целом.

Мы также разработали рекомендации по ведению иммуносупрессивной терапии и ее осложнений, включая инфекции, опухоли и сердечно-сосудистые заболевания. Настоящее Руководство охватывает период до потери трансплантата либо при смерти пациента с функционирующим трансплантатом, либо при возврате на диализ или ретрансплантации. Мы не рассматриваем вопросы, связанные с подготовкой KTRs для возвращения на диализ или подготовкой к ретрансплантации. Настоящее Руководство написано для врачей, медсестер, координаторов, фармацевтов и других медицинских специалистов, которые прямо или косвенно оказывают помощь KTRs. Настоящее Руководство не создано для персонала, выполняющего административные или регулирующие функции. Например, не были предприняты попытки разработать показатели оценки клинических результатов. Аналогичным образом настоящие рекомендации не ориентированы на непосредственно пациентов, хотя тщательно подобранные в нужном объеме объяснения рекомендаций из настоящего Руководства могут потенциально предоставлять из себя полезную информацию для пациентов. Настоящие рекомендации написаны для всех, кто оказывает помощь KTRs в любой точке мира. Таким образом, они рассматривают вопросы, которые имеют важное значение для ведения KTRs как в развитых, так и в развивающихся странах, но нигде качество медицинского обслуживания не должно оказаться под угрозой из-за каких-либо утилитарных целей. Тем не менее, мы осознаем, что во многих частях мира лечение конечной стадии болезни почек (хроническая болезнь почек [CKD] 5 стадия) диализом является малодоступным, и только трансплантация может быть предложена как терапия для спасения жизни, если она практически реализуема и экономически эффективна. Таким образом, предоставляя широкие, основанные на доказательствах рекомендации по ведению KTRs, мы осознавали тот факт, что в некоторых районах мира программы, возможно, потребуют мер для снижения затрат, чтобы сделать трансплантацию возможной.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S3–S3

РАЗДЕЛ 1: ИММУНОСУПРЕССИЯ

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является методом выбора лечения пациентов с 5 стадией хронической болезни почек (ХБП). Риск смерти для реципиентов трансплантата почки (KTRs) более чем в половину, чем риск смерти для пациентов на диализе (1). Любые различия в выживаемости пациентов, объясняющиеся использованием различных режимов приема иммуносупрессивных препаратов, существенно меньше, чем разница в выживаемости между диализом и трансплантацией. В частности, даже применение наименее эффективных режимов иммуносупрессии (при трансплантации) будет приводить к существенно лучшим исходам для пациента, чем диализ. Таким образом, лучше выполнить трансплантацию почки даже с менее эффективным режимом иммуносупрессии, чем отказаться от нее вообще. Необходимо, чтобы рекомендации по применению иммуносупрессивных препаратов были комплексными, поскольку используются комбинации многих классов лекарств и поскольку выбор различных режимов определяется соотношением пользы и вреда. Как правило, более сильная иммуносупрессия может снижать риск отторжения, но также может увеличивать риск инфекции и рака. Для правильной оценки соотношения между пользой и вредом может быть необходим анализ решения с учетом выгоды для пациента, но это не всегда делается.

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЙТИНГА РЕКОМЕНДАЦИЙ

В каждой рекомендации ее сила показана как Уровень 1, Уровень 2 или Без Уровня, а качество подтверждающих доказательств подразделено на градации А, В, С или D.

Уровень силы рекомендации *	Формулировка
Уровень 1	«Мы рекомендуем»
Уровень 2	«Мы предлагаем»

Градация качества подтверждающих доказательств	Качество подтверждающих доказательств
Группа А	Высокое
Группа В	Среднее
Группа С	Низкое
Группа D	Очень низкое

* Дополнительная категория «Без уровня» (=Уровень Не Дифференцирован), как правило, использовалась для формулировки положений, основанных на здравом смысле, или в том случае, где тема не допускает адекватного применения системы доказательств. Наиболее распространенными примерами являются рекомендации, касающиеся мониторинга интервалов, ситуации консультирования и выдачи рекомендаций врачами другими специалистами. Не дифференцированные по уровням рекомендации обычно написаны как просто декларативное утверждение, что не подразумевает их интерпретацию как более сильных, чем рекомендации Уровня 1 или 2.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3):S5

ГЛАВА 1: ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

1.1: Мы рекомендуем начинать введение комбинации иммуносупрессивных препаратов до или во время трансплантации почки. (1A)

1.2: Мы рекомендуем включение индукционной терапии биологическими агентами как часть стартового режима иммуносупрессии для KTRs. (1A)

1.2.1: Мы рекомендуем, чтобы IL2-RA были первоочередным средством в индукционной терапии. (1B)

1.2.2: Мы предлагаем применение лимфоцитистоащающие агенты вместо IL2-RA для KTRs с высоким иммунологическим риском. (2B)

Вводная информация

Пожалуй, за исключением случаев трансплантации между однояйцевыми близнецами все KTRs нуждаются в приеме иммуносупрессивных медикаментов для предотвращения отторжения. Индукционная терапия – это лечение с применением биологического агента либо лимфоцитистоащающего агента, либо антагониста рецепторов интерлейкина 2 (IL2-RA), начатая до, во время или сразу после трансплантации. Задача индукционной терапии – уменьшение или модуляция Т-клеточного ответа во время презентации антигена.

Индукционная терапия предназначена для повышения эффективности иммуносупрессии через уменьшение острого отторжения или возможность сокращения других компонентов терапии, таких как ингибиторы кальциневрина (CNIs) или кортикостероиды. Доступные лимфоцитистоащающие агенты включают в себя антигимоцитарный глобулин (ATG), антилимфоцитарный глобулин (ALG) и monomab-CD3. Базиликсимаб и даклизумаб, два IL2-RAs, которые в настоящее время доступны во многих частях мира, связывают CD25 антиген (α -цепь рецептора IL2) на поверхности активированных Т-лимфоцитов и тем самым конкурентно ингибируют IL2-опосредованную активацию лимфоцитов, критическую фазу в клеточном иммунном ответе при отторжении трансплантата.

Обоснование

- Имеются доказательства высокого качества того, что преимущества использования IL2-RA по отношению к неиспользованию IL2-RA (или плацебо) перевешивают вред для широкого круга KTRs с различным иммунологическим риском и сопутствующей комбинацией иммуносупрессивных препаратов.

- Имеются доказательства среднего качества того, что использование лимфоциторазрушающего агента по отношению к его неиспользованию (или плацебо) снижает риск острого отторжения и гибели трансплантата у пациентов с высоким иммунологическим риском.

- Имеются доказательства среднего качества, полученные среди широкого круга пациентов с различными уровнями иммунологического риска и режимом сопутствующих иммуносупрессивных препаратов, того, что по сравнению с IL2-RA использование лимфоциторазрушающего агента уменьшает развитие острого отторжения, но увеличивает риск инфекций и возникновения злокачественных новообразований.

- Экономические оценки применения IL2-RA демонстрируют более низкие затраты и более высокую выживаемость трансплантата по сравнению с использованием плацебо.

- Хотя данные по KTRs моложе 18 лет скудны, не существует никакой биологически оправданной причины считать возраст модификатором эффекта терапии, а эффект лечения IL2-RA представляется однородным для широкого круга групп пациентов.

- Индукционная терапия с использованием лимфоцитистоащающих антител снижает число случаев острого отторжения по сравнению с использованием IL2-RA, но не показано, что она продлевает выживание трансплантата.

- Индукционная терапия с использованием лимфоцитистоащающих антител увеличивает число случаев серьезных неблагоприятных последствий.

- Для KTRs ≥ 18 -летнего возраста, которые имеют высокий риск острого отторжения, преимущества индукционной терапии с использованием лимфоцитистоащающих антител перевешивают вредные последствия.

В большом количестве длительных рандомизированных контролируемых исследований (RCTs) у взрослых было последовательно показано, что индукционная терапия либо с применением лимфоцитистоащающих агентов, либо IL2-RA снижает количество острых отторжений у пациентов, получающих «двойную терапию» (CNI и преднизон), или «тройную терапию» (CNI, антипролиферативный агент [например, микофенолат или азатиоприн] и преднизон).

Индукция лимфоцитистоащающими антителами также снижает риск потери трансплантата, при этом в более поздних исследованиях выявлено, что IL2-RA сокращает риск потери трансплантата без летального исхода, но не общей потери трансплантата.

Пероральная поддерживающая терапия не может дать немедленного воздействия на иммунный ответ, когда это наиболее необходимо, что имеет место во время трансплантации и презентации антигена.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства пероральных поддерживающих агентов могут задержать развитие их полного эффект в отношении иммунных клеток.

Эффективность и безопасность IL2-RA (по сравнению с применением плацебо или отсутствием лечения) были подтверждены в самом последнем обзоре Cochrane по 30 RCTs, охватывающим 4670 пациентов, наблюдавшихся на протяжении 3 лет (2).

По данным этого обзора применение IL2-RA последовательно снижало риск острого отторжения (например, для острого отторжения, подтвержденного биопсией: 14 RCTs, 3861 пациент, относительный риск [RR] 0,77, 0,64–0,92) и потери трансплантата (без летального исхода: 16 RCTs исследований, $n = 2973$ пациента, RR = 0,74, 0,55–0,99).

IL2-RA не влияет на общую летальность (24 RCTs, $n = 4468$ пациентов, 0,73 RR, 0,50–1,07), риск возникновения злокачественных новообразований (14 RCTs, $n = 3363$ пациента, RR 0,70, 0,38–1,29) или инфицирование ЦМВ/CMV (17 RCTs, $n = 3767$ пациентов, RR 0,90, 0,76–1,06), хотя во всех точках прогноза была тенденция в пользу IL2-RA (все исходы на 1 год наблюдения).

Использование IL2-RA также найдено более экономически эффективным по сравнению с плацебо (3).

Доказательства по подтверждению безопасности и эффективности воздействия лимфоциторазрушающих антител более ограничены, чем для IL2-RA.

Метаанализ семи RCTs ($n = 794$), сравнивавших применение лимфоцитостощающих агентов с плацебо или отсутствием лечения, показал сокращение случаев потери трансплантата (RR 0,66, 0,45–0,96) (4).

При проведении мета-анализа отдельных пациентов по пяти из этих же исследований ($n = 628$) снижение числа гибели трансплантата по истечении 2 лет было больше среди пациентов с высоким уровнем предсуществующих антител (PRA) (RR 0,12, 0,03–0,44), по сравнению с сокращением риска для пациентов без высокого уровня PRA (0,74 RR, 0,50–1,09) (5).

С момента публикации этих мета-анализов были проведены и другие исследования, сравнивающие применение лимфоцитостощающих агентов с плацебо или отсутствием разрушающих агентов

В одноцентровом RCT сенсibiliзированные пациенты были рандомизированы на тех, кому сделана индукция ATG, и тех, кому не сделана индукция ATG.

Пациенты с индукцией ATG продемонстрировали снижение числа острых отторжений и улучшение выживаемости трансплантата (6).

В RCT с тремя рукавами количество подтвержденных биопсией острых отторжений по истечении 6 мес было наивысшим у KTRs от умерших доноров, получающих такролимус, азатиоприн, преднизон без индукции (25,4%, $n = 185$) по сравнению с группой получающих такролимус, азатиоприн и преднизон и ATG (15,1%, $n = 184$), а также группой получающих циклоспорин А (CsA), азатиоприн, преднизон и ATG (21,2%, $n = 186$) (7).

Тем не менее, CMV-инфекция имела место у 16, 24 и 28% пациентов, входящих в эти группы соответственно ($p = 0,012$).

Аналогичным образом лейкопения, тромбоцитопения, лихорадка и сывороточная болезнь были более распространенными в двух группах, где пациенты получали индукцию ATG (7).

Имеются доказательства высокого качества пользы применения IL2-RA по сравнению с плацебо в отношении некоторых (увеличения выживаемости трансплантатов), но всех (смертность от любых причин) исходов; а также доказательства высокого качества о полезности в предупреждении развития острого отторжения (см. Профиль доказательств и сопровождающие доказательства во Вспомогательных таблицах 1–4 на <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Существует множество RCTs, сравнивающих IL2-RA и лимфоциторазрушающие агенты.

Большинство этих исследований были небольшими по объему и низкого качества.

Мета-анализ девяти RCTs ($n = 778$) не обнаружил различия в частоте развития острого отторжения, установленного клинически по истечении 6 мес (2).

Не было обнаружено никаких различий в выживаемости трансплантата или пациента (2).

С момента окончания этого мета-анализа были проведены и другие RCTs.

Крупнейшее и пожалуй наиболее высококачественное RCT ($n = 278$) сравнивало ATG и даклизумаб при KTRs от умершего донора, отобранных по наличию высокого риска отсроченной функции трансплантата (DGF) и/или острого отторжения (8).

Это RCT не обнаружило различия по основным показателям (выживание трансплантатов и пациентов), но группа с индукцией ATG имела меньшее количество подтвержденных биопсией острых отторжений и большее количество инфекций по сравнению с пациентами группы даклизумаба (8).

По данным обновленного обзора Кокрана, риск острого отторжения был выше в случаях применения IL2-RA, чем при приеме лимфоцитостощающих агентов (девять RCTs, $n = 1166$, RR 1,27, 1,00–1,61), но риск потери трансплантата (12 RCTs, $n = 1430$, RR 1,10, 0,73–1,65) и смертность существенно не отличались (13 RCTs, $n = 1670$, 1,28 RR, 0,74–2,20).

По сравнению с лимфоциторазрушающими агентами риск CMV-инфекции (13 RCTs, $n = 1480$, RR 0,69, 0,49–0,97) и злокачественных новообразований (шесть RCTs исследований, $n = 840$, RR 0,23, 0,06–0,93) является более низким при приеме IL2-RA.

Таким образом, существует доказательная база среднего качества для выбора между IL2-RA и антителами; лимфоцитостощающие антитела имеют преимущества для предотвращения острого отторжения, но остается неясным, приводит ли это к улучшению выживаемости трансплантатов.

Лимфоцитостощающие антитела приводят к большему количеству инфекций (см. Профиль доказательств и сопровождающие доказательства во Вспомогательных таблицах 5–7).

Было сделано несколько аналитических сопоставлений между различными лимфоцитостощающими агентами.

Тем не менее, остается неясным, какие из этих агентов лучше.

В мета-анализах не представляется возможным обнаружить очевидные различия в воздействии различных лимфоциторазрушающих агентов на острое отторжение или выживаемость трансплантата.

Алемтузумаб (Campath1H) является гуманизированным моноклональным анти-CD52 антителом, которое истощает лимфоциты.

В Соединенных Штатах Америки FDA одобрил этот препарат для использования у пациентов с В-клеточным лимфомом.

Было проведено несколько небольших RCTs по изучению использования алемтузумаба в качестве индукционного агента у KTRs.

Всем этим RCTs-исследованиям не хватало статистической силы для изучения влияния алемтузумаба на выживаемость пациентов, выживаемость трансплантатов или острое отторжение.

Во многих RCTs, помимо применения алемтузумаба, были и другие различия между сравниваемыми группами, что затрудняло определение эффекта алемтузумаба как такового.

Например, в одноцентровом RCT 65 KTRs от умерших доноров получили индукцию алемтузумабом с отсроченной монотерапией такролимусом, результаты сравнили с 66 KTRs, получавшими MMF, кортикостероиды и не получавшими индукционную терапию.

При сроке 12 мес уровень доказанных биопсией случаев острого отторжения составил 20 против 32% в двух группах соответственно ($p = 0,09$) (9).

Среди 21 пациента с высоким иммунологическим риском на такролимусе в сравнении с использованием четырех доз ATG (плюс такролимус, MMF и стероиды) было 2 против 3 случаев острого отторжения соответственно (10).

Среди 20 пациентов, рандомизированных для терапии алемтузумабом в сочетании с низкой дозой CsA, против 10 пациентов на CsA с азатиоприном и преднизолом, подтвержденных биопсией острых отторжений, было 25 против 20% соответственно (11).

Девяносто KTRs от умерших доноров были случайно распределены в группы индукции ATG, алемтузумабом или даклизумабом, при этом те, кто получали алемтузумаб, также получали низкие дозы такролимуса, 500 мг MMF два раза в день и не получали преднизон. Две оставшиеся группы получали 1000 мг MMF два раза в день и преднизон.

После 2 лет мониторинга острое отторжение случилось у 20, 23 и 23% в трех группах, соответственно, но в группе алемтузумаба

отмечено пограничное снижение выживаемости трансплантата, цензурированного по смерти (т.е. без учета потери Tx в связи со смертью больного) ($p = 0,05$) и больше случаев хронической нефропатии трансплантата (CAN) ($p = 0,008$) (12,13).

В общей сложности эти небольшие исследования не смогли четко продемонстрировать, что преимущества перевешивают негативные последствия индукции алемтузумабом у KTRs.

Для KTRs, получавших IL2-RA, сокращение числа случаев острого отторжения и гибели трансплантата без увеличения количества серьезных неблагоприятных последствий делает баланс пользы и вреда благоприятным для большинства пациентов.

Однако вполне возможно, что в некоторых случаях у KTRs с низким уровнем риска острого отторжения и гибели трансплантата выгода при применении индукции IL2-RA может быть слишком мала для того, чтобы перевесить даже незначительные неблагоприятные последствия (особенно затраты в развивающихся странах) и, таким образом, в этом случае отказ от назначения IL2-RA является разумным.

В отличие от IL2-RA индукционная терапия с лимфоцитистошающими антителами увеличивает число случаев серьезных неблагоприятных последствий.

Для KTRs, получающих лимфоцитистошающие антитела, сокращение числа случаев острого отторжения должно быть сбалансировано против роста случаев тяжелых инфекций.

Эта балансировка может делать предпочтительным назначение лимфоцитистошающих агентов для некоторых, но не всех пациентов.

Логично было бы предположить, что вероятность благоприятного баланса между пользой и вредом может быть достигнута путем ограничения использования лимфоцитистошающих агентов (только) для пациентов с повышенным риском острого отторжения.

По данным мета-анализа пяти RCTs, сравнивших применение индукции лимфоцитистошающими антителами и неприменение такой индукции (или плацебо), сокращение случаев потери трансплантата было больше у пациентов с высокими PRA (5).

К сожалению, существуют всего несколько, если вообще таковые имеются, исследований, сравнивающих относительную эффективность лимфоцитистошающих агентов против IL2-RA в подгруппах пациентов с повышенным иммунологическим риском.

Тем не менее, данные наблюдений могут быть использованы для количественной оценки риска острого отторжения и гибели трансплантата и, тем самым, определения пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу от приема лимфоцитистошающих агентов по сравнению с IL2-RA.

Факторы риска острого отторжения включают в себя (см. таблицу 1):

- Число несовместимостей по HLA (A)
- реципиент молодого возраста (B)
- донор пожилого возраста (B)
- афро-американское этническое происхождение (в США) (B)
- PRA > 0% (B)
- наличие донорспецифических антител (B)
- несовместимость группы крови (B)
- отсроченная функция трансплантата (B)
- время холодовой ишемии > 24 ч (C),

где A является универсальным/общепризнанным фактором, B обозначает согласие с этим фактором большинства специалистов и исследований, C – результаты единичных исследований.

Ретроспективные наблюдательные исследования выявили ряд факторов риска острого отторжения после трансплантации почек (таблица 1).

Более молодые реципиенты подвергаются риску значительно больше, чем более взрослые по возрасту реципиенты, хотя не существует четкого возрастного порога, после которого повышается риск острого отторжения.

Более молодые реципиенты могут также с большим успехом перенести серьезные неблагоприятные последствия дополнительной иммуносупрессивной терапии, что создает условия для лечения более молодых реципиентов лимфоцитистошающими антителами в сравнении с IL2-RA.

Почки от более пожилых доноров могут повышать риск острого отторжения у реципиента, но критический возрастной порог четко не определен.

Количество HLA-несовместимостей между реципиентом и донором связано с риском острого отторжения, но только отдельные исследования пришли к единому заключению по количеству или типу несовместимостей (Класс 1 [AB] или Класс 2 [DR]), увеличивающих риск острого отторжения.

В США этническая принадлежность к афро-американской расе считается фактором, повышающим риск острого отторжения.

Для реципиентов органов от умерших доноров время холодовой ишемии > 24 было связано с острым отторжением.

Отсроченная функция трансплантата (DGF) также ассоциировалась с риском острого отторжения, хотя к тому времени, когда становится понятным, что функция трансплантата будет отсроченной, вероятно бывает слишком поздно принимать решение использовать или не использовать лимфоциторазрушающие агенты или IL2-RA.

Однако индукция лимфоцитистошающим агентом может быть использована в случаях повышенного риска DGF, таких как донорство с расширенными критериями или пролонгированный срок консервации.

Наконец, наличие предрасполагающих антител связано с повышенным риском острого отторжения.

Риск острого отторжения при мультивариантном анализе

Характеристики пациентов	Изучаемая характеристика							
	США (14)	ИСПАНИЯ (15)	СЕВЕРНАЯ АМЕРИКА (16)	ПОРТУГАЛИЯ (17)	НИДЕРЛАНДЫ (18)	НОРВЕГИЯ (19)	ВЕЛИКОБРИТАНИЯ (20)	НОРВЕГИЯ (21)
Количество больных (n)	27 377	3365	2779 children	866	790	739	518	451
Процент получивших орган от живого донора (%)	33%	0%	100%	1.4%	0%	100%	0%	33%
Годы выполнения трансплантации	97–99	90, 94, 98	87–97	85–99	83–96	94–04	91–99	94–97

Характеристики пациентов	Исследуемая характеристика							
	США (14)	ИСПАНИЯ (15)	СЕВЕРНАЯ АМЕРИКА (16)	ПОРТУГАЛИЯ (17)	НИДЕРЛАНДЫ (18)	НОРВЕГИЯ (19)	ВЕЛИКОБРИТАНИЯ (20)	НОРВЕГИЯ (21)
риск острого отторжения^a								
Умершие (против живых доноров)	↑	↔		NA		NA	NA	↔
Возраст более молодых реципиентов	↑ per10 years	↑↑↑ <60 y	↔ <2 years	↑↑↑ <45 years		↑↑↑ <50 years	↔	↔
Возраст более пожилых реципиентов		↔ ≥60 years		↔		↑↑↑ ≥65 years	↑	↑↑ per10 years
Реципиенты женского пола (против мужского пола)	↑	↔				↔	↔	↔
Причина смерти донора при трупной пересадке								
Смерть от сосудистых заболеваний мозга (против других причин)				↑↑↑		NA	↔	
Травма (против нетравматических причин)		↔				NA	↔	
Чернокожие реципиенты в США (против белокожих)	↑↑		↑↑↑					
Реципиент латиноамерик. (против не-латиноамериканской расы)	↓↓	NA		NA		NA	NA	NA
Реципиент-диабетик (против недиабетиков)	↑						↔b	
несовместимость HLA								
Любое число ABDR (против 0)	↑↑↑							
Любое число АВ (против 0)								↑↑↑
Любое число DR (против 0)			↑↑↑		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
На каждое ABDR-несовпадение 4–6 ABDR (vs. 3–1)		↔		↔				
PRA статус				NA			↔	
>0% (vs. 0%)								↑↑↑
>15% (vs. ≤15%)		↑						
>50% (vs. ≤50%)					↑↑↑			
Время холодовой ишемии >24 h (vs. <24 h)	↑↑			↑↑↑		NA		
На каждый час		↔				NA	↔	↔
Отсроченная функция трансплантата (против неотсроченной)		↑↑↑		↑↑↑	↑↑↑		↑↑↑	
ЦМВ-болезнь								↑↑↑ ^c
ЦМВ-инфекция (против ее отсутствия)		↑↑ ^d						↑↑↑ ^e
Размеры реципиента								
BMI ≥35 kg/m ²	↑↑↑							
Масса тела				↔				
Предшествующие трансплантации		↔			↔		↔	↔

BMI=body mass index; CMV=cytomegalovirus; DGF=delayed graft function; HLA=human leukocyte antigen; NA= неприменимо, например, причина смерти донора при трупной пересадке, или срок консервации не применим при исследованиях, включающих трансплантацию только от живых доноров.

^a определен при многофакторном анализе по отношению рисков (анализ Cox) или отношению вероятностей (логистическая регрессия): ↔ показывает, что связь с риском острого отторжения не достоверна; может быть исключен при однофакторном анализе

↑ и ↓ показывает увеличение или уменьшение риска острого отторжения на 10–20% соответственно.

↑↑ и ↓↓ показывает увеличение или уменьшение риска острого отторжения на 20–30% соответственно.

↑↑↑ и ↓↓↓ показывает увеличение или уменьшение риска острого отторжения на более чем 30% соответственно.

^b неясно, что будет при многофакторном анализе.

^c инфекционные или клинические симптомы или признаки заболевания.

^d не определено.

^e CMV pp65 антиген лейкоцитов.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S6–S9

ГЛАВА 2: НАЧАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- 2.1: Мы рекомендуем использовать комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов как поддерживающую терапию, включая CNI и антипролиферативный агент, с приемом или без приема кортикостероидов. (1B)**
- 2.2: Мы предлагаем применять такролимус как CNI первой линии. (2A)**
- 2.2.1: Мы предлагаем начинать прием такролимуса или CsA до или во время трансплантации, чем откладывать их назначение до появления первых признаков функции трансплантата. (2D такролимус; CsA 2B)**
- 2.3: Мы предлагаем применять микофенолаты как первоочередной антипролиферативный агент. (2B)**
- 2.4: Для пациентов, которые имеют низкий иммунологический риск и получают индукционную терапию, мы предлагаем отменить кортикостероиды в течение первой недели после трансплантации. (2B)**
- 2.5: Мы рекомендуем в случае использования mTORi не начинать их прием до тех пор, пока не восстановилась функция трансплантата и не произошло заживление хирургических ран. (1B)**

Вводная информация

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия является долгосрочным лечением для предотвращения острого отторжения и нарушения функции трансплантата.

Лечение должно быть начато до или во время трансплантации, первоначальный состав лекарств может использоваться вместе с индукционной терапией или без нее.

Агенты используются в сочетании для достижения достаточной иммуносупрессии при минимизации токсичности, связанной с отдельными препаратами.

Поскольку риск острого отторжения наивысший в течение первых 3 мес после пересадки, более высокие дозы используют в течение этого периода и впоследствии сокращают у стабильных пациентов для минимизации токсичности.

В этих Рекомендациях рассматриваются такие антипролиферативные агенты, как азатиоприн или микофенолаты (либо MMF, либо покрытый кишечнорастворимой оболочкой микофенолат натрия [EC MPS]).

Кортикостероиды традиционно являются опорными препаратами поддерживающей иммуносупрессивной терапии для KTRs.

Однако побочные эффекты кортикостероидов привели к попыткам поиска режимов поддерживающей иммуносупрессии, которые не включают кортикостероиды.

Терминология зачастую непонятна, но «избегание стероидов» используется здесь для ссылки на протоколы, которые требуют первоначального использования кортикостероидов, с их последующей отменой в течение первой недели после трансплантации.

В отличие от вышеупомянутых, «свободные от стероидов» протоколы не используют кортикостероиды ни в первоначальной, ни в поддерживающей иммуносупрессии.

Термин «отмена стероидов» дается в ссылках на протоколы, когда прием кортикостероидов рекомендуется прекратить после первой недели после трансплантации.

Аналогичные определения применяются в отношении использования CNI.

Обоснование

- Используемые в комбинации и в сниженных дозах лекарства, которые имеют различные механизмы действия, могут дать дополнительный эффект с ограничением токсичности.

- Чем раньше может быть достигнут терапевтический уровень CNI в крови, тем более эффективным будет CNI в предотвращении острого отторжения.

- Не существует разумных причин для задержки начала приема CNI, и не существует никаких доказательств, что задержка начала приема CNI предотвращает или ослабляет DGF.

- По сравнению с CsA такролимус уменьшает риск острого отторжения и увеличивает выживаемость трансплантата в течение первого года после трансплантации.

- Низкие дозы такролимуса по сравнению с более высокими дозами минимизируют риск появления вновь развившегося после трансплантации диабета (NODAT).

- По сравнению с плацебо и азатиоприном микофенолаты уменьшают риск острых отторжений; есть некоторые доказательства, что микофенолаты увеличивают выживаемость трансплантата в долгосрочной перспективе по сравнению с азатиоприном.

- Отказ от использования кортикостероидов, как поддерживающей терапии за пределами первой недели после трансплантации почки, уменьшает риск побочных эффектов, не влияя на выживание трансплантата.

- Назначение mTORi не показало улучшения исходов для пациентов в случае их использования вместо антипролиферативных агентов или CNI, или в случае использования mTORi в качестве дополнительной терапии, также они имеют существенные краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты.

Ингибиторы кальциневрина**Сроки назначения**

В теории, чем раньше будет достигнут терапевтический уровень CNI в крови, тем более эффективным, вероятно, будет CNI в предотвращении острого отторжения.

Однако существуют также теоретические соображения, что раннее использование CNI может увеличить частоту и тяжесть DGF.

RCTs сравнили более раннее против отсроченного назначения CNI после трансплантации.

В трех RCTs-исследованиях (n = 338) не было установлено никакой разницы в частоте DGF при более раннем или более позднем назначении CNI.

В пяти RCTs (n = 620) не было установлено различий в частоте острых отторжений, гибели трансплантата или функции почек при более раннем или более позднем начале использования CNI.

В общей сложности эти RCTs свидетельствуют о том, что нет никаких оснований задерживать начало приема CsA.

Нет аналогичных исследований по использованию такролимуса, но предполагается, что при медикаментозных режимах, включающих индукционную терапию и сокращенные дозы такролимуса, минимизируется риск ранней нефротоксичности CNI и может быть достигнута оптимальная профилактика острого отторжения.

Существуют среднего качества доказательства, что в случае использования CsA нет выгоды или вреда от более раннего или более позднего введения CsA; доказательства являются низкокачественными для CNI в целом из-за отсутствия данных по лекарственным режимам, включающим такролимус.

(см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 11–13 на [http:// www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc](http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc)).

Такролимус против циклоспорина

Мета-анализ RCTs показывает сокращение случаев острого отторжения и увеличение выживания трансплантата с применением такролимуса по сравнению с CsA (22).

Из каждых 100 пациентов, получающих лечение такролимусом вместо CsA, в течение первого года 12 были бы защищены от острого отторжения, два были бы защищены от потери трансплантата, но у пятерых мог бы развиться NODAT.

В этом метаанализе RCTs объединены пациенты, получавшие CsA в оригинальном виде и в виде микроэмульсии (CsA-ME).

Это исследование также показало, что более низкие дозы такролимуса были связаны с более высоким относительным риском гибели трансплантата, при этом более высокие дозы такролимуса были связаны с повышенным риском возникновения NODAT.

Рандомизированные контролируемые исследования (RCTs), сравнивавшие такролимус с CsA-ME с сопутствующим использованием азатиоприна и кортикостероидов, но без индукции, показали снижение острого отторжения на такролимусе; например, 22 против 42% на сроке 12 мес, соответственно ($p = 0,001$) (23).

Разница в частоте острых отторжений между двумя видами CNIs перестает наблюдаться в случае сопутствующих индукций и приема MMF вместо азатиоприна; например, 4 против 6%, для такролимуса против CsA-ME соответственно (24) или 7 против 10% на сроке 6 мес, соответственно (25). В том случае, когда также применялся C2-мониторинг CsA.

Кроме того, есть доказательства, что субклинические отторжения (признаки острого отторжения на плановой биопсии без изменения функции почки) могут быть более эффективно предотвращены приемом такролимуса и MMF по сравнению с CsA и MMF; 15 против 39 % ($p < 0,05$) (26).

Очень большое многоцентровое RCT у de novo KTRs ($n = 1645$; исследование SYMPHONY) показало лучшую функцию трансплантата, лучшую профилактику острого отторжения (12,3 %) и лучшее выживание трансплантата (96,4 %) на сроке 12 мес. с индукцией даклизумабом и низкими дозами такролимуса (C0 3–7 нг/мл).

Сравниваемые группы включали в себя пациентов, получавших низкие дозы CsA и низкие дозы сиролимуса, в обоих случаях с индукцией даклизумабом и получавших CsA в стандартных дозах без индукции.

Все пациенты получили MMF (2 г/сут) и кортикостероиды (27).

Не существует единого определения NODAT, используемого в литературе.

Таким образом, заболеваемость NODAT значительно варьирует.

Исследования, показавшие разницу между такролимусом и CsA в заболеваемости NODAT, нарушению толерантности к глюкозе или использованию противодиабетического лечения отдают предпочтение CsA; например, 17 против 9% ($p = 0,01$; такролимус против CsA) (25).

Другие исследования показали меньшую встречаемость и отсутствие существенного различия (24, 28).

Одной из причин такого разброса в результатах могут быть различия в использовании кортикостероидов в качестве поддерживающей терапии и лечении острого отторжения.

Действительно, использование режима, свободного от стероидов, было связано с более низким уровнем встречаемости NODAT (29).

В целом, имеются доказательства среднего качества о чистом преимуществе такролимуса против CsA (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 8–10).

Нет четких доказательств различия, с точки зрения смертности пациентов, частоты возникновения злокачественных новообразований, инфекций, отсроченной функции трансплантата или артериального давления.

Есть доказательства, что холестерол, липопротеины низкой плотности (LDL-C) (но не липопротеины высокой плотности [HDL-C]), острое отторжение и гибель трансплантата выше на CsA, чем на такролимусе.

Однако существуют также доказательства того, что NODAT возникает более часто на такролимусе, чем на CsA, а значит существует четкая альтернатива в различных исходах для пациентов, принимавших эти два вида CNIs.

Дозирование CNI

Дозировка CNI имеет важное значение, но является относительно недоисследованной областью.

Существуют несколько исследований по сравнению эффектов от приема различных доз или от целевых уровней одних и тех же препаратов, в которых базовая иммуносупрессия сохранялась постоянной в обеих группах.

Косвенные сопоставления и отдельные исследования показали, что высокие дозы могут увеличить риск наступления побочных эффектов, а малые дозы могут увеличить острое отторжение.

Стандартная доза такролимуса может быть определена на основании рекомендаций производителей (Astellas Pharma, Токио, Япония); доза, позволяющая достичь 12-часовой концентрации (C0) около 10 (5–15) нг/мл.

Низкие дозы такролимуса недавно были использованы в исследовании SYMPHONY и были определены как C0 около 5 (3–7) нг/мл (27).

Стандартная доза CsA может быть определена как доза, позволяющая достичь C0 около 200 нг/мл (150–300) (30) или C2 1400–1800 нг/мл в раннем, и 800–1200 нг/мл в отдаленном периоде после трансплантации (25).

Низкие дозы CsA были использованы в некоторых недавних клинических исследованиях (27,30) и определены как достижение C0 около 75 (50–100) нг/мл.

Микофенолата Мофетил

Рандомизированные контролируемые исследования показали, что MMF (2 или 3 г, но не 1 г ежедневно) значительно лучше предотвращает острое отторжение, чем плацебо.

Это было показано в исследованиях, когда в качестве сопутствующей терапии использовались стероиды и либо такролимус, либо CsA (31,32).

Например, острое отторжение на сроке 6 мес было сокращено с 55% с приемом плацебо до 30 и 26% с приемом MMF в дозировке по 2 и 3 г ежедневно (31).

Было показано улучшение выживания трансплантата на 5–7% при сроке 12 мес с приемом MMF, но эти исследования не имели достаточной силы, чтобы оценить эту разницу как достоверную.

Не было никаких существенных различий в выживании пациентов, функции трансплантата, возникновении злокачественных новообразований, NODAT, инфекциях или побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как диарея, хотя возможно есть доказательства того, что более высокие дозы MMF вызывают диарею чаще, чем более низкие дозы MMF.

Подавление функции костного мозга наблюдалось чаще при приеме MMF по сравнению с плацебо.

В целом, есть среднего качества доказательств о чистом преимуществе приема MMF по сравнению с плацебо в целях предотвращения острых отторжений, но существуют и доказательства низкого качества по общим результатам для состояния пациента и трансплантата (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 14–15).

RCTs, сравнившие MMF и азатиоприн, показали некоторые важные несоответствия.

В последнем метаанализе 19 исследований среди 3143 пациентов MMF был связан с меньшей частотой острого отторжения (RR 0,62, доверительный интервал [CI] 0,55–0,87, 95%) и улучшением выживаемости трансплантата (RR 0,76, 0,59–0,98) (33).

Однако не было установлено различий в выживании пациентов и функции почек (33).

Также не было установлено различий в частоте основных побочных эффектов (например, инфекции, CMV, лейкопении, анемии и злокачественных новообразований) при приеме MMF и азатиоприна, но диарея более распространена при приеме MMF (1,57 RR; 95 % CI 1,33–28,6) (33).

В нескольких RCTs-исследованиях обнаружено, что прием MMF уменьшает риск острого отторжения на сроке 6 мес; например, с 36% с азатиоприном (100–150 мг/сут) до 20% с MMF (2 г/сут) с использованием CsA и стероидов как сопутствующей терапии (34) и с 38 до 20% с добавлением сопутствующей индукции (35).

Кроме того, сокращение частоты острого отторжения с 29 до 7% было отмечено при сопутствующем приеме такролимуса, стероидов и индукции при использовании MMF 2 г, но не 1 г (36).

И наоборот, другое исследование показало меньшее снижение острого отторжения на сроке 6 мес с 23% на азатиоприне (100–150 мг/день) до 18% на MMF (2 г/день), эта разница не является статистически значимой (37).

Эти пациенты также принимали CsA-МЕ и стероиды.

Вместе с тем, используя те же сопутствующие препараты, включая CsA-МЕ, другие исследователи показали значительное сокращение случаев острого отторжения на сроке 12 мес с 27% на азатиоприне до 17% на MMF 2 г (38).

В третьем рукаве этого вышеупомянутого исследования пациенты получали MMF с 0 по 90-й день и впоследствии азатиоприн, при этом уровень острого отторжения был на том же уровне, 17 %, как и у пациентов, принимавших MMF в течение всего периода проведения исследования – 12 мес.

Таким образом, высококачественные доказательства показывают чистый положительный эффект от приема MMF по сравнению с азатиоприном для предотвращения острого отторжения, но по исходам для пациентов доказательства имеют среднее качество.

Из-за значительного увеличения стоимости MMF по сравнению с азатиоприном и роста количества побочных эффектов по сравнению с азатиоприном нет четкой чистой выгоды, но здесь требуется решение, основанное на альтернативе (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 16–18).

Анализ данных наблюдательного регистра продемонстрировал либо небольшие улучшения (4%) по выживаемости трансплантата с MMF по сравнению с азатиоприном (39) или, по более свежим данным, отсутствие улучшения выживания трансплантата (40).

Однако по ряду причин результаты ретроспективного анализа наблюдательных данных регистров требуют осторожной интерпретации (41).

Сравнение MMF и EC MPS

Одно RCT провело сравнение варианта приема MMF 2 г ежедневно против EC-MPS 1,44 г ежедневно с CsA-МЕ, стероидами, с индукцией или без индукции (42).

Не было значительных различий в частоте острого отторжения (24 против 23%), общей выживаемости пациентов или трансплантатов, или частоте злокачественных новообразований, или инфекций.

Не отмечено разницы в показателях нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (80 против 81%) несмотря на то, что потенциальное сокращение побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта было стимулом разработки EC-MPS.

Еще одно исследование (43) посвящено переходу с одного препарата на другой и также не обнаружило никаких различий в каких-либо исходах.

Краткая информация об RCTs по приему MMF против EC-MPS доступна во вспомогательных таблицах 25–26.

Отказ от стероидов или их отмена

Обоснование для минимизации воздействия кортикостероидов является убедительным и основано на точно установленных рисках остеопороза, васкулярного некроза, катаракты, набором массы тела, диабетом, гипертонией и дислипидимией.

Такой риск не является постоянным и варьирует в зависимости от сопутствующей патологии, таких как ранее существовавший метаболический синдром и возраст.

С другой стороны – кортикостероиды были опорными препаратами иммуносупрессивной терапии для KTRs на протяжении десятилетий, и данные исследований, оценивавших минимизацию стероидного воздействия, являются одиночными по сравнению с большим количеством исследований, которые включали стероиды в оцениваемые режимы.

Кроме того, многие из побочных эффектов, вследствие приема кортикостероидов, были отмечены в случае приема высоких доз.

Менее ясно связаны ли низкие дозы (например, 5 мг преднизона в день), которые обычно используют для долгосрочной поддерживающей иммуносупрессии, с основными побочными эффектами.

RCT показали, что отмена кортикостероидов как средства поддерживающей иммуносупрессии, когда она проводится в течение периода от нескольких недель до нескольких месяцев после трансплантации, связана с высоким риском острого отторжения (44,45).

В недавних исследованиях изучили, можно ли безопасно осуществить лечение с избеганием приема стероидов (прекращением приема кортикостероидов в течение первой недели после трансплантации).

В основном эти исследования показали большую частоту острого отторжения, но меньший уровень долгосрочных побочных эффектов (12, 29, 46–48).

К сожалению, эти исследования имели ограничения дизайна, которые затрудняют толкование их результатов.

В целом, имеются среднего качества доказательства альтернативы между избеганием стероидов или отказом от них по сравнению с сохранением поддерживающей стероидной терапии, указывающие на увеличение частоты стероидчувствительного острого отторжения, но и предупреждение связанных с приемом стероидов побочных эффектов (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 19–21).

Ингибитор(ы) мишени рапамицина млекопитающих

Режимы, использующие mTORi сиролимус и еверолимус, были сравнены с рядом различных режимов в клинических исследова-

ниях у KTRs, например, как замена азатиоприна, MMF или CNIs, и в сочетании с CNIs (в обоих случаях, как при высоких, так и при низких дозах).

Использование mTORi при хроническом повреждении трансплантата (CAI) описано в Главе 7.

mTORi имеют ряд побочных эффектов, которые ограничивают их использование, включая дислипидемию и подавление костного мозга (49–56).

Хотя они прошли сравнение с многими другими режимами в RCTs, ни в одном из этих RCTs не установлено улучшения выживаемости трансплантатов или больных.

mTORi как замена антипролиферативных агентов

В метаанализе 11 RCTs с участием 3966 KTRs, оценивающих mTORi как замену азатиоприна или MMF, не было установлено никаких различий в выживаемости трансплантатов или больных (57).

mTORi, по-видимому, снижают риск острого отторжения (RR 0,84, CI 0,71–0,99 95%; p = 0,04), но исходы по функции трансплантата и содержанию LDL-C были в целом лучше на азатиоприне или MMF (57).

mTORi как замена для CNIs

В метаанализе восьми RCTs с участием 750 пациентов, оценивших mTORi как замену для CNIs, не было обнаружено различий в остром отторжении, CAN, выживаемости трансплантатов или выживаемости больных (57).

Прием mTORi был связан с более высокой скоростью клубочковой фильтрации (GFR), но также с повышенным риском миелосупрессии и дислипидемии (49, 57).

mTORi в сочетании с CNIs

Комбинированного использования mTORi и CNIs следует избегать, поскольку эти агенты потенцируют нефротоксичность, особенно в тех случаях, когда они используются в раннем периоде после трансплантации (57).

В качестве долгосрочной поддерживающей терапии mTORi были использованы в двух разных режимах в сочетании с CNIs.

Восемь RCTs, с участием 1360 пациентов, дали оценку использованию низких доз mTORi и стандартных доз CNI по сравнению со стандартными дозами mTORi и низкими дозами CNI (57).

В целом, режим с использованием низких доз CNI – стандартных доз mTORi связан с увеличением на 30 % риска отторжения, но не влияет на выживаемость трансплантатов.

Дополнительные 10 RCTs, с участием 3175 пациентов, оценивали эффекты высокой дозы mTORi против низкой дозы в сочетании с фиксированной дозой CNI, показав меньшее количество отторжений, но более низкую GFR на высоких дозах терапии, однако без улучшений в исходах для больных.

Среднего качества доказательств по сиролимусу показывают суммарный отрицательный эффект без улучшения по выживаемости трансплантатов или больных; токсичность CNI увеличивается при комбинации с сиролимусом (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 22–24).

Научно-исследовательские рекомендации

• Чтобы определить, перевешивают ли вред преимущества от избегания стероидов, необходимо долгосрочное RCT, которое имеет адекватную статистическую мощность для выявления различий в остром отторжении и основных побочных эффектах.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S10–S13

ГЛАВА 3: ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

3.1: Мы предлагаем использовать самые низкие из запланированных доз иммуносупрессивных лекарственных препаратов к окончанию периода в 2–4 мес после трансплантации, если не было острого отторжения. (2 C)

3.2: Мы предлагаем скорее продолжать прием CNIs, чем отменить их. (2B)

3.2: Если преднизон используется дольше, чем в течение первой недели после трансплантации, мы предлагаем скорее продолжать прием преднизона, чем отменить его (2C)

Вводная информация

Использование высоких доз иммуносупрессивных препаратов на ранней стадии после трансплантации, когда риск острого отторжения самый высокий, с последующим снижением доз по мере снижения риска острого отторжения, эмпирически было опорным принципом для долгосрочной иммуносупрессивной терапии с момента начала осуществления трансплантации почек.

Однако не существует рандомизированных исследований по подтверждению верности такой терапевтической стратегии.

Обоснование

• Если низкие дозы CNI не применялись во время трансплантации, то снижение дозы CNI через 2–4 мес после трансплантации может снизить токсичность, все еще позволяя предотвращать острое отторжение.

• RCTs показывают, что отмена CNI приводит к росту риска острого отторжения, не влияя на выживаемость трансплантата.

• RCTs показывают, что отмена стероидов позднее 3 мес после пересадки повышает риск острого отторжения.

• Различные иммуносупрессивные лекарства имеют разные профили токсичности, а пациенты различаются по их подверженности неблагоприятным воздействиям.

Сокращения доз CNI

Хотя не существует никаких RCTs, сравнивающих снижение дозы с сохранением первоначальных высоких доз и целевых уровней, эта стратегия снижения доз была успешно использована в большинстве RCTs.

Предполагается, что иммунная система постепенно адаптируется к чужеродным антигенам трансплантата и, тем самым, снижается необходимость иммуносупрессивной терапии.

Существует огромный индивидуальный разброс, и для некоторых больных с высоким риском иммунологических осложнений (острого и хронического отторжения) может потребоваться продолжение терапии на более высоких дозах иммуносупрессивных препаратов по сравнению с большинством пациентов.

В широком спектре различных по дизайну исследований прямо и косвенно сравнивали эффекты различных доз CNI, как правило, определяемых различными целевыми уровнями.

В RCTs, в которых CNI комбинировался с mTORi (восемь RCTs, 1178 пациентов), когда использовали либо низкие дозы mTORi со стандартными дозами CNI или более высокие дозы mTORi с низкими дозами CNI, стандартная доза CNI была связана с более низкими показателями острого отторжения (RR 0,67), но более низкой GFR (9 mL/min/1,73 м²).

Такие исследования полностью сбивают с толку, но позволяют предположить, что варьирование доз CNI ведет к конкуренции между пользой и вредом.

Функция трансплантата может быть улучшена путем минимизации CNI, что ведет к снижению хронического повреждения трансплантата, но может быть ухудшена при возникновении острого отторжения.

Самые сильные доказательства этого следуют из RCTs, которые непосредственно сравнивали использование низких и высоких доз CNI (четыре RCTs-исследования, 1256 пациентов).

В этих испытаниях не было никаких различий в результатах (включая выживаемость трансплантатов), за исключением GFR, которая была лучше при низком уровне CNI в двух из четырех исследований.

Низкое качество доказательств предполагает отсутствие четкого вывода о преимуществе или вреде от использования низкой дозы против стандартной дозы CNI (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 27–29 на <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

При использовании непрямого сопоставления исследований с различными дозами CNI, риски диабета и потери трансплантата меньше при использовании низких доз.

Однако существуют единичные данные об относительном эффекте конкретных целевых значений концентраций CNI при прямом их сравнении в отличие от широкого круга исследований сравнения высоких и низких доз.

Поддерживающая терапия на низких дозах CNI

Идея полной отмены CNI после окончания периода пикового риска иммунологически опосредованных осложнений (3 мес) является привлекательной, принимая во внимание осложнения длительной экспозиции CNI.

Однако RCTs-исследования полной отмены CNI показывают, что, хотя происходит некоторое небольшое улучшение функции трансплантата, риск острого отторжения значительно возрастает без четкой пользы в виде улучшения выживаемости трансплантатов (восемь RCTs-исследований, 1891 пациент).

Как уже говорилось выше, токсичность CNI можно свести к минимуму путем назначения низкой дозы CNI, сохраняя при этом достаточный уровень иммуносупрессии.

Среднего качества доказательства свидетельствуют, в целом, о вреде отмены CNI (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 30–32).

Отмена стероидов

Долгосрочное ведение пациента на стероидах может привести к гипертонии, NODAT, остеопорозу, переломам и дислипидемии, что может повлиять на выживаемость трансплантата.

Однако долгосрочное ведение пациента на стероидах может предотвращать острое отторжение и иммунологически опосредованные потери трансплантата.

В шести RCTs на 1519 KTRs отмена стероидов привела к увеличению случаев острого отторжения без четких выгод для улучшения состояния пациента или результатов для трансплантата, за исключением снижения общего уровня холестерина в группе, где стероиды отменили.

Доказательства низкого качества свидетельствуют о наличии общего негативного эффекта от отмены стероидов (см. Профиль доказательств и дополнительную вспомогательную таблицу 33).

Таблица 2

Профили токсичности иммуносупрессивных препаратов

Побочный эффект	Стероиды	CsA	Tac	mTORi	MMF	AZA
Впервые возникший после трансплантации диабет, сахарный диабет	↑	↑	↑↑	↑		
Дислипидемия	↑	↑		↑↑		
Гипертензия	↑↑	↑↑	↑			
Остеопения	↑↑	↑	(↑)			
Анемия и лейкопения				↑	↑	↑
Замедленное заживление ран				↑		
Диарея, pausea/vomiting/тошнота, рвота			↑		↑↑	
Протеинурия				↑↑		
Снижение GFR		↑	↑			

AZA=azathioprine; CsA= cyclosporine A; GFR= glomerular filtration rate; MMF= mycophenolate mofetil; mTORi=mammalian target of rapamycin inhibitor(s); Tac= tacrolimus.

↑ показывает незначительный, средний уровень побочных эффектов в отношении осложнения.

↑↑ показывает умеренный, выраженный уровень побочных эффектов в отношении осложнения.

(↑) показывает возможный, но менее определенный уровень побочных эффектов в отношении осложнения.

Индивидуальный подбор иммуносупрессивных лекарств, исходя из профиля рисков конкретного пациента

Хотя индивидуальный подбор иммуносупрессивных лекарств, исходя из профиля рисков конкретного пациента (и риск острого отторжения, и риск побочных эффектов), считается стандартной практикой, существуют несколько исследований, которые описывают как это следует делать.

Существуют некоторые данные об относительной заболеваемости и тяжести побочных эффектов, собранные в ходе клинических испытаний и обсервационных исследований (таблица 2).

Однако стандартные определения для обозначения побочных эффектов иммуносупрессивных лекарственных препаратов до сих пор не выработаны.

Сбор данных обычно опирается на спонтанные отчеты исследователей, что может привести к серьезным недооценкам.

По этим и другим причинам качество данных о побочных эффектах препаратов является весьма низким.

Отмена конкретного препарата отдельному пациенту с побочным эффектом может приводить или не приводить к клиническому улучшению.

Тем не менее, отмена или замена препаратов является логичным ходом событий, если преимущества (уменьшение симптомов) могут перевесить вред (острое отторжение).

• Случаи NODAT могут быть вызваны или усугублены приемом кортикостероидов, такролимуса, mTORi и в меньшей степени CsA.

У пациентов с нарушениями толерантности к глюкозе или в случае NODAT уменьшение дозы или отмена приема стероидов может быть полезной.

Если этого недостаточно, может рассматриваться переход от такролимуса к CsA-ME.

• Дислипидемия может быть вызвана или усилена кортикостероидами, CsA и особенно mTORi.

Пациентам со значительным уровнем дислипидемии до или после трансплантации, вероятно, следует избегать назначения mTORi.

• Гипертония может быть вызвана или обострена кортикостероидами, CsA и, в меньшей степени, такролимусом.

Для пациентов с отклонениями по артериальному давлению, несмотря на достаточную антигипертензивную терапию, может быть полезным сокращение или отмена стероидов, или CNI.

• Остеопения может быть вызвана или усилена кортикостероидами и, возможно, CsA и такролимусом.

Сокращение или отмена стероидов может быть полезным.

• Миелосупрессия может быть вызвана или усилена приемом MMF, азатиоприна и mTORi.

Контроль уровня площади под кривой концентрация – время (AUC) для микрофеноловой кислоты (MPA) и возможное снижение дозы MMF или азатиоприна являются первыми из предлагаемых мер в случае возникновения анемии или лейкопении.

• Замедленное заживление ран может быть вызвано или усугублено приемом mTORi.

Пациентам, у которых наблюдается замедленное заживление ран при приеме mTORi, может помочь переключение с mTORi на CNI.

• Диарея, тошнота и рвота могут быть вызваны или усилены приемом MMF и такролимуса.

Мониторинг MPA AUC и концентрации такролимуса (C₀) может помочь уменьшить эти осложнения.

Однако важно, прежде всего, исключить другие устранимые и лежащие в основе причины, помимо токсического действия иммуносупрессантов.

В одном из последних исследований около половины пациентов получили положительный эффект от лечения инфекций (58).

Сокращение MMF или замену MMF азатиоприном следует рассматривать только после исключения других возможных причин.

• Протеинурия может быть вызвана или усилена приемом mTORi.

Целесообразно рассмотреть возможность отмены mTORi пациентам со стойкими показателями экскреции белка в моче на уровне более 500–1000 мг/сут.

• Ухудшение функции почек может быть вызвано или обострено приемом CsA и такролимуса.

См. Главу 7 относительно лечения CNI.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S14–S15

ГЛАВА 4: СТРАТЕГИИ ПО СОКРАЩЕНИЮ РАСХОДОВ НА ПРЕПАРАТЫ

4.1: Если большие расходы на препараты ограничивают доступность трансплантации, а стратегия уменьшения расходов на препараты приемлема, то даже использование менее эффективных препаратов достаточно для получения выгоды от трансплантации в виде улучшения выживаемости и качества жизни в сравнении с диализом (нет уровня градации).

4.1.1: Мы предлагаем следующие виды стратегии, которые могут снизить расходы на препараты:

- ограничение использования биологических агентов для индукции только для пациентов с повышенным риском острого отторжения (2C);
- использование кетоконазола для уменьшения дозы CNI (2D);
- использование негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов для уменьшения дозы CNI (2C);
- использование азатиоприна вместо микрофенолата (2B);
- использование адекватно протестированных биоэквивалентных препаратов-генериков (2C);
- долгосрочное использование преднизона. (2C)

4.2: Не используйте генерики, которые не были сертифицированы независимым регулирующим органом при сравнении с базовыми/референтными препаратами по каждому из следующих критериев (Уровень Не Дифференцирован):

- содержит те же активные вещества в качестве ингредиентов;
- идентичны по силе воздействия, дозировкам и способу назначения;
- имеют те же показания для применения;
- биоэквивалентны в соответствующих исследованиях по биодоступности;
- удовлетворяет однотипным требованиям для опознаваемости, силе воздействия, чистоте и качеству;
- изготавливаются по строгим стандартам.

4.3: Важно, чтобы пациент и клиницисты, ответственные за ведение пациента, ставились в известность о любых изменениях относительно назначаемых иммуносупрессивных препаратов, включая замену на генерический препарат. (Уровень Не Дифференцирован)

4.4: После переключения на препараты-генерики, которые контролируются по уровню концентрации в крови, получите данные об уровне и корректируйте дозу так часто, как это необходимо для достижения желаемой концентрации. (Уровень Не Дифференцирован).

Вводная информация

Ряд стратегий по экономии затрат могут обеспечить доступ к трансплантации тогда, когда расходы на иммуносупрессивные лекарства непомерно высоки.

Использование лекарств-генериков может существенно снизить затраты.

Иммуносупрессивная терапия с использованием генериков – это применение для лечения препаратов, которые изготавливаются и распространяются без патентной защиты, но структурно идентичны лекарственным препаратам, имеющим защищенное фирменное наименование.

Однако производство, распространение и контроль качества могут различаться в разных фармацевтических компаниях.

Регулирующие органы не требуют, чтобы эффективность и безопасность генерических препаратов были проверены в RCTs. Для получения разрешения регулирующими органами производители генериков должны только доказать, что препарат является биоэквивалентным существующему лекарству.

Однако генерики, утвержденные/одобренные FDA США, прошли тестирование на соблюдение жестких стандартов.

Чтобы получить одобрение FDA (www.fda.gov/cder/ogd; последнее обновление 30 марта 2009 г.), генерики должны:

- содержать те же активные вещества-ингредиенты, как оригинальные препараты (неактивные ингредиенты могут варьировать);
- быть идентичным по силе воздействия, дозировке форм выпуска и способу назначения;
- иметь идентичные показания;
- являться биоэквивалентным;
- удовлетворять одноипитным требованиям по идентификации, силе воздействия, чистоте и качеству;
- изготавливаться по тем же строгим стандартам, предъявляемым FDA для качественного производства.

Аналогичным образом Европейское агентство по аттестации медицинских препаратов, также известное как European Medicinal Agency www.emea.europa.eu/hums/human/taguidelines/datagenetics/biosimilars.htm; последнее обновление 30 марта 2009 г.) определяет лекарственный препарат-генерик как лекарственный продукт, который имеет:

- тот же количественный и качественный состав ингредиентов в активных веществах, как и препарат сравнения;
- ту же фармацевтическую форму выпуска, как и у препарата сравнения;
- биоэквивалентность с референтным препаратом, подтверждаемую соответствующими исследованиями биодоступности.

Такролимус, CsA, mTORi, MMF и азатиоприн все доступны как генерики (в соответствии с приблизительным определением) во многих странах мира.

Однако не всегда эффективность и безопасность этих генериков могут быть твердо установлены местными регулирующими органами, в обязанности которых входит одобрение таких агентов.

American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S16–S18

Обоснование

• Отсутствие обеспеченности диализом может делать трансплантацию почек единственным средством спасения жизни пациентов с ХБП 5 стадии.

• Трансплантация почек является терапией выбора для лечения ХБП 5 стадии, поскольку общие затраты ниже, а результаты и качество жизни лучше по сравнению с диализом.

• Экономия на затратах, которая не компрометирует безопасность пациентов, является выгодной.

• Использование ингибиторов цитохрома P-450, таких как кетоконазол и дилтиазем, позволяет достичь терапевтических уровней CsA в крови на более низких дозах, тем самым, сокращая затраты.

• Азатиоприн может использоваться для достижения большей части эффектов и безопасности MMF, но с гораздо меньшими затратами.

• Адекватно протестированные биоэквивалентные генерики могут также снизить затраты без ущерба для безопасности и эффективности первоначально запатентованных препаратов.

Хронический поддерживающий диализ не доступен для многих пациентов в ряде развивающихся стран Азии, Африки и Южной Америки (59).

Больные, проживающие в отдаленных районах, могут не иметь доступа к диализу.

Трансплантация почек, особенно преемственная трансплантация (до возникновения необходимости в хроническом диализе), может быть единственным реальным вариантом для долгосрочной заместительной почечной терапии во многих регионах мира.

Трансплантация является наиболее экономически эффективной формой заместительной почечной терапии и дает более высокое качество жизни по сравнению с диализом (60).

Ввиду всех этих причин в развивающихся странах существует растущая потребность в трансплантации почек, и крайне важно сделать трансплантацию почки доступной.

Даже когда иммуносупрессивные препараты доступны, их высокая цена может препятствовать их использованию, если адекватное страхование здоровья не доступно (61).

Ингибиторы кальциневрина в настоящее время составляют костяк иммуносупрессивных режимов, но их стоимость является долгосрочным финансовым бременем для пациентов в развивающихся странах.

Таблица 3

Снижение затрат на CNI при одновременном использовании кетоконазола

Исследование	CNI	Keto (N)	Контроль (N)	Среднее число месяцев мониторинга	α -кетоконазол (мг/сутки)	Средний процент снижения затрат (%)
First (66) β	CsA	24	28	15	200	73
Butman (66A)	CsA	15	-	11	400	72
Keogh (68) β	CsA	23	20	25	200	80
Sobh (69) β	CsA	51	49	53	82,8	73
Carbajal (71)	CsA	14	17	29	54 \pm 17	60
El-Dahshan (73) β	Tac	35	35	24	100	53
Soltero (73A)	Tac	11	-	15	87	78

CNI= calcineurin inhibitor; CsA= cyclosporine A; Keto= ketoconazole; Tac= tacrolimus.

α – фиксированная суточная доза или среднее арифметическое \pm стандартное отклонение

β – RCT

Принудительное прекращение приема CsA из-за высокой стоимости увеличивает риск острого отторжения и может привести к плохим долгосрочным результатам (62).

Ингибиторы кальциневрина и mTORi (сиролимус и эверолимус) метаболизируются через систему печеночного цитохрома P-450 микросомального ферментного окисления.

Наиболее часто используемые препараты, такие как противогрибковый кетоназол и негидропиридиновый блокатор кальциевых каналов дилтиазем, являются известными ингибиторами этой ферментной системы и повышают уровень этих иммуносупрессивных препаратов в крови.

Это, в свою очередь, сокращает дозу, необходимую для поддержания терапевтических уровней в крови (63, 64).

Ряд исследований (см. таблицу 3) показали, что кетоназол при использовании в дозе 50–200 мг/сут позволяет существенно сократить ежедневную дозу CsA, такролимуса и сиролимуса, поддерживая при этом терапевтические уровни в крови (65–76).

В одном из RCT (69) 51 пациент получал 100 мг/день кетоназола вместе с CsA, и 49 из них имели удовлетворительные уровни показателей в рамках исследования.

Снижение дозы был наивысшим через 1 мес (76,5%) и поддерживалось далее в течение 10 лет (64,6%).

Стоимость CsA снизилась на 73% через 1 год, на 69% – через 5 лет и на 63% – через 10 лет в группе пациентов, получивших такое лечение, в то время как снижение стоимости было 13 и 20% в контрольной группе через 1 год и 10 лет соответственно.

В другом исследовании (73) 70 пациентов получали иммуносупрессивную терапию на основе такролимуса и случайным образом были поделены на получающих кетоназол ($n = 35$) или не получающих кетоназол (контрольные, $n = 35$).

Снижение дозы такролимуса было 58,7% через 6 мес и 53,8% через 2 года, что привело к снижению стоимости на 56,9 и 52,2% соответственно.

Ни одно из этих исследований не показало никаких побочных эффектов от этого подхода на функцию трансплантата.

Кетоназол для абсорбции требует наличия кислой среды в желудке; следовательно, следует избегать сопутствующего использования агентов, которые препятствуют образованию кислоты желудочного сока.

В сравнении с кетоназолом сокращение доз, достигнутых с дилтиазем, является более скромным (67, 77).

Следовательно, некоторые специалисты могли бы предположить, что негидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как дилтиазем, следует использовать лишь в ситуациях, где кетоназол противопоказан.

С другой стороны – если пациенты резко прекращают принимать кетоназол, то уровни иммуносупрессивных препаратов могут резко упасть, что может привести к острому отторжению.

Стремительное падение (концентрации) менее вероятно при приеме негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, и таким образом риск острого отторжения может быть меньше.

Кроме того, большинство KTRs имеют гипертонию, что требует лечения, и прием негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов может служить двойной цели: лечения гипертонии и сокращения затрат.

Выбор между кетоназолом и блокаторами кальциевых каналов должен быть адаптирован к ситуации и предпочтениям конкретного пациента.

Использование 2-часового мониторинга концентрации CsA (C2) для корректировки доз препарата не подходит для пациентов, получающих кетоназол или дилтиазем.

Метаболические ингибиторы влияют на элиминацию – но не на абсорбцию – CsA или такролимуса, и поэтому сглаживают AUC.

В этой ситуации AUC CsA лучше коррелирует с C0, чем C2.

Корректировки доз, основанные на уровнях C2, могут привести к токсичности CsA (78).

В связи с этим должен использоваться мониторинг минимальной концентрации для корректировки дозировки препаратов.

Хотя MMF считается предпочтительным антиметаболитом для KTRs, исследование по отмене стероидов на фоне Микофенолатов показало, что больные, получавшие азатиоприн, имели аналогичные долгосрочные результаты, что и больные на MMF в среднем после 5,4 лет наблюдения (37).

В этом исследовании в качестве CNI использовался CsA-ME.

Срок госпитализации, частота острых отторжений и вероятность возвращения на диализ также были аналогичными в двух группах.

При анализе минимизации затрат MMF оказался в 15 раз дороже, чем азатиоприн.

Это исследование (и отсутствие больших различий в результатах других исследований, сравнивавших MMF с азатиоприном) предполагает, что использование азатиоприна вместо MMF может быть приемлемым, когда стоимость является важным моментом.

Множество генериков CsA, такролимуса, mTORi и MMF теперь доступны во всем мире.

Рецептуры генериков варьируют в зависимости от страны.

Большинство стран требуют доказательств биоэквивалентности лишь среди небольшого числа пациентов до разрешения на продажу препаратов.

Однако во многих странах рецептуры генериков уже доступны в течение более 10 лет, и их эффективность доказана реальными жизненными ситуациями.

Как правило, данные по индивидуальному сравнению эффективности и токсичности не доступны для большинства генериков (79–81).

Поэтому следует проявлять осторожность в выборе препаратов генериков для использования у KTRs.

В идеале генерики должны использоваться только после того, как их безопасность и эффективность были подтверждены у KTRs.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S16–S18

ГЛАВА 5: МОНИТОРИНГ КОНЦЕНТРАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

5.1: Мы рекомендуем измерять уровень CNI в крови (1B) и предлагаем делать измерения, по крайней мере:

- через день в течение ближайшего послеоперационного периода до тех пор, пока целевые уровни не будут достигнуты (2C);
- всякий раз, при изменениях в назначаемых препаратах или состоянии пациента, которые могут повлиять на уровни препаратов в крови (2C);
- всякий раз, когда наблюдается ухудшение функции почек, что может указывать на нефротоксичность или отторжение. (2C)

5.1.1: Мы предлагаем проводить мониторинг уровня CsA с использованием 12-часового минимум (C0), через 2 ч после приема (C2) или сокращенной AUC. (2D)

5.1.2: Мы предлагаем проводить мониторинг уровня такролимуса с использованием 12-часовых минимумов (C0). (2 C)

5.2: Мы предлагаем проводить мониторинг уровня MMF. (2D)

5.3: Мы предлагаем проводить мониторинг уровня mTORi. (2C)

Вводная информация

Циклоспорин А имеет узкое терапевтическое окно и переменную всасываемость, даже в микроэмульсии (CsA-ME).

Таким образом, дозировка CsA должна быть индивидуализирована, чтобы найти баланс между высоким уровнем, который угрожает токсичностью, и низким уровнем, который может быть не достаточным для предотвращения отторжения.

Вариабельность абсорбции является наибольшей в течение первых 4 ч после введения дозы и в течение первых нескольких недель после трансплантации.

Нет исследований RCTs, сравнивших ситуации с наличием и отсутствием мониторинга; однако тот факт, что различные целевые уровни влияют на эффективность и токсичность, является убедительным аргументом полезности мониторинга (82).

C0 является концентрацией, измеряемой после интервалов введения доз (например, через 12 ч после введения, если интервал введения каждые 12 ч), C2 – концентрация через 2 ч после введения доз и AUC0-4 – это AUC в течение первых 4 ч после введения доз.

Меньше данных доступно для рекомендаций мониторинга уровня концентрации в крови такролимуса по сравнению с CsA.

MPA является активным метаболитом MMF, и эта молекула обычно используется для мониторинга MMF.

Период полужизни mTORi составляет более 48 ч, делая все, кроме мониторинга C0, вряд ли целесообразным.

Отсутствуют клинические методы для мониторинга уровня кортикостероидов в крови.

Фармакодинамические исследования для мониторинга концентрации иммуносупрессивных лекарств и соответствующей корректировки их дозировок продолжают быть предметом широкого интереса. Однако не существует достаточных данных, подтверждающих эффективность фармакодинамического мониторинга.

Обоснование**Мониторинг CsA**

Всасываемость циклоспорина А может существенно возрасти в течение одной-двух недель после трансплантации.

У пациентов KTRs всасываемость стабилизируется примерно к концу первого месяца.

Распространенные факторы, которые могут изменить уровень CsA в крови, это использование других препаратов, влияющих на цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и/или Р-гликопротеины, диеты и перистальтика кишечника.

Нет исследований по сравнению одного режима проведения мониторинга с другим; вместе с тем, индивидуальная корректировка режима мониторинга, исходя из ожидаемой вариабельности абсорбции, является разумным эмпирическим подходом.

Нет данных, чтобы предполагать, является ли мониторинг уровня препарата в крови у стабильных пациентов после первых нескольких недель после трансплантации полезным.

Существует несколько RCTs-исследований по определению оптимальных целевых уровней препаратов в крови.

Целевые концентрации обычно должны отражать особенности режима иммуносупрессивной терапии в целом, и поэтому конечные целевые показатели уровня препаратов в крови могут соответственно различаться.

Например, может быть разумным использовать более низкие уровни препарата в крови на раннем периоде после трансплантации, в случаях, когда используется индукция антителами.

В любом случае мониторинг уровня препаратов в крови с заранее установленной целью может эффективно использоваться для балансирования между риском отторжения и риском токсичности.

C0 для циклоспорина А часто использовалась для мониторинга лекарственной терапии, но C0 не имеет тесной корреляции с AUC0-4.

Уровень препарата в крови через 2 ч после введения препарата (C2), вместо 12 ч (C0 – если интервал между введением доз 12 ч) был использован для мониторинга эффективности CsA-терапии с применением CsA-ME.

Хотя уровень C2, как представляется, более тесно коррелирует с AUC0-4, в двух RCTs не было замечено различий по частоте острого отторжения, потери трансплантата или побочным эффектам в зависимости от того, были ли пациенты мониторированы по AUC0-4, или C2, или C0 (83).

В целом, очень низкий уровень доказательности делает неопределенным выбор между использованием C0 или C2 (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 34–36 на <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>); таким образом, и уровень C0, и уровень C2 являются приемлемыми методами.

Мониторинг такролимуса

Исследований по мониторингу уровня для такролимуса в крови было меньше, чем для CsA.

Вместе с тем, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что выгоды и вред мониторинга лекарственной терапии для этих двух CNIs аналогичны.

Такролимус C0 коррелирует с AUC такролимуса (как правило, $r > 0,8$) (84, 85).

Эта связь, по-видимому, более высокая в течение первых нескольких месяцев после пересадки, чем позднее; однако существует высокая вариабельность как между пациентами, так и у одного и того же пациента.

Так же как и в случае CsA, нет исследований по сравнению разных режимов проведения мониторинга такролимуса; вместе с тем, индивидуальная коррекция режима мониторинга, исходя из ожидаемой вариабельности всасываемости, представляет собой разумный эмпирический подход.

Целевой уровень такролимуса должны отражать особенности режима иммуносупрессивной терапии в целом и риск отторжения, более высокие целевые уровни уместны сразу после трансплантации и более низкие – позднее.

Мониторинг MMF

Широко принято, что AUC является лучшим инструментом измерения общего воздействия/ экспозиции MPA.

Фармакокинетические исследования продемонстрировали слабую корреляцию C0 с полной AUC (86).

Неспособность стратегий единичного отбора проб, в частности, в раннем периоде после приема дозы, в отношении эффективно прогнозирования AUC, подтверждена рядом исследований, изучавших стратегии использования ограниченного количества проб.

Эти стратегии используют некоторое количество точек отбора проб, обычно между 2 и 4 ч, для прогнозирования AUC (87).

MMF обычно назначался в фиксированных дозах без регулярного мониторинга уровня MPA в крови.

Мониторинг лекарственной терапии в ходе терапии MMF остается спорным.

Выполненные исследования имеют серьезные ограничения и противоречивые результаты.

В раннем периоде после трансплантации MPA AUC могут быть связаны с меньшим риском острого отторжения, чем C0, но это подтверждается только единственным RCT (88).

Существуют два RCT, показывающие, что установление целевых значений MPA AUC привело к различной частоте острого отторжения (89, 90).

Несколько обсервационных исследований также показали, что MPA AUC в раннем периоде после трансплантации коррелирует с частотой острых отторжений (91–93).

Большинство исследований показали низкую корреляцию между фармакокинетическими параметрами MPA и побочными эффектами (89–93).

Кроме того, имеются существенная вариабельность фармакокинетики MPA у одного и того же пациента, а также увеличивающееся количество комбинаций различных препаратов, которые могут повлиять на биодоступность MPA.

Предлагаемое терапевтическое окно MPA AUC0–12 (30–60 Ig·h/мл) ограничено ранним периодом после трансплантации и в случаях, когда MMF используется в сочетании с CsA.

В целом, MPA C0 1,0–3,5 мг/л коррелирует с AUC0–12 MPA (30–60 Ig·h/мл) у пациентов, которые принимают CsA.

Краткая информация о RCT-исследованиях по мониторингу MPA предоставляется во вспомогательной таблице 37.

Мониторинг mTORi

Фармакокинетические характеристики mTORi сиролимуса и эверолимуса существенно отличаются (94).

Хотя время пиковой концентрации аналогично между двумя mTORi, период полураспада сиролимуса составляет около 60 ч у взрослых (10–24 у детей), а для эверолимуса – 28–35 ч (95,96).

В целом, C0 хорошо коррелирует с AUC0–12 (95,97).

Таким образом, C0, вероятно, является достаточно адекватным методом для мониторинга уровней mTORi.

Существует ограниченное количество обсервационных наблюдений, предполагающих, что mTORi C0 коррелирует с побочными эффектами (98).

Нет RCT-исследований, демонстрирующих, что мониторинг mTORi C0 уменьшает острое отторжение или побочные эффекты.

Научно-исследовательские рекомендации

• Необходимы RCT-исследования с адекватной статистической мощностью для определения рентабельности мониторинга лекарственной терапии для всех иммуносупрессивных агентов с измеримыми уровнями препаратов в крови.

Источник: S20 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S19–S20

ГЛАВА 6: ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ

6.1: Мы рекомендуем проведение биопсии перед началом лечения острого отторжения, за исключением случаев, когда биопсия будет существенно откладывать лечение. (1C)

6.2: Мы предлагаем проводить лечение субклинического и пограничного острого отторжения. (2D)

6.3: Мы рекомендуем применять кортикостероиды для первоначального лечения острого клеточного отторжения. (1D)

6.3.1: Мы предлагаем добавлять или возобновлять назначение преднизона в качестве поддерживающей терапии для пациентов, которые не получают стероиды, но которые имеют эпизоды отторжения. (2D)

6.3.2: Мы предлагаем использовать лимфоцитистоающие антитела или ОКТ3 для лечения острого клеточного отторжения, когда нет ответа на лечение кортикостероидами, а также для рецидивирующего острого клеточного отторжения. (2C)

6.4: Мы предлагаем лечение антителоопосредованного острого отторжения путем одной либо нескольких из следующих альтернатив, с применением кортикостероидов или без них (2C):

- плазмаферез;
- внутривенное введение иммуноглобулинов;
- антитела против CD20-клеток;
- лимфоцитистоающие антитела.

6.5: Для пациентов, которые имеют эпизоды отторжения, мы предлагаем добавлять микофенолят, если пациент не получает его или азатиоприн, или заменить азатиоприн на микофенолят. (2D)

Вводная информация

Эпизод острого отторжения является следствием иммунного ответа реципиента с целью уничтожения трансплантата.

Он имеет клеточное (лимфоциты) и/или гуморальное (циркулирующие антитела) происхождение.

Острое отторжение клинически подозревается у пациентов, имеющих повышенный креатинин в сыворотке крови, после исключения других причин дисфункции трансплантата (как правило, с биопсией).

Мы знаем с начала трансплантации до появления эффективной терапии против отторжения, что отсутствие терапии острого отторжения неизбежно приводит к уничтожению трансплантата.

Таким образом, настоятельно рекомендуется проводить лечение эпизодов острого отторжения, кроме ситуаций, когда ожидается, что такое лечение угрожает жизни или может причинить достаточно серьезный вред.

Острое отторжение характеризуется снижением функции почек, сопровождаемое хорошо установленными диагностическими признаками при биопсии почечного аллографта.

Субклиническое острое отторжение определяется присутствием гистологических изменений, характерных для острого отторжения на скрининговых или протокольных биопсиях, при отсутствии клинических симптомов.

Острое клеточное отторжение – это острое отторжение, опосредуемое Т-клетками и отвечающее на лечение кортикостероидами.

Пограничное острое отторжение характеризуется гистопатологическими изменениями, которые только вызывают подозрение на острое отторжение, согласно схеме классификации Vanff (99).

Считается, что эпизод отторжения не дает ответа на лечение, когда функция трансплантата не возвращается к базовому уровню после последней дозы лечения.

Антителоопосредуемое отторжение характеризуется гистологическими изменениями, вызванными циркулирующими анти-HLA, донорспецифическими антителами.

Следующие критерии обычно используются для определения, было ли острое отторжение вызвано донорспецифическими антителами:

- i) C4d – позитивная реакция перитубулярных капилляров;
- ii) присутствие циркулирующих, анти-HLA, донорспецифических антител и

iii) гистологические изменения, связанные с антителоопосредуемым отторжением, включая (но не ограничиваясь этим) присутствии полиморфно-ядерных клеток в перитубулярных капиллярах.

Обоснование

- Некоторые причины снижения функции почек можно отличить от острого отторжения только методом биопсии.
- Лечение снижения функции почечного трансплантата, которое не вызвано острым отторжением с дополнительной иммуносупрессивной терапией, может быть вредным.
- Лечение субклинического острого отторжения, обнаруженного при протокольной биопсии, может улучшить выживаемость трансплантата.
- Большинство острых клеточных отторжений положительно реагируют на лечение кортикостероидами.
- Лечение антителами к Т-клеткам острого клеточного отторжения, которое не дает ответа на кортикостероиды или повторяется, может продлить срок жизни трансплантата.
- Увеличение количества иммуносупрессивных лекарств после острого клеточного отторжения может помочь предотвратить дальнейшее отторжение.
- Лечение пограничного отторжения может продлить срок жизни трансплантата.
- Ряд мер могут быть эффективными в лечении антителоопосредуемых отторжений, включая плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов; анти-CD20-антитела; лимфоцитистощающие антитела.

Хотя нет RCTs, установивших, что проведение биопсии улучшает исходы предполагаемых острых отторжений, существуют альтернативные диагнозы, которые могут имитировать эпизоды острого отторжения.

ВК-полиомавирусная нефропатия, в целом, должна была бы лечиться иначе, чем острое отторжение, например, с сокращением иммуносупрессивных лекарств.

Таким образом, логика диктует, что, когда это возможно, подтверждение биопсией должно быть получено во избежание ненадлежащего лечения.

Некоторые центры используют протокольные биопсии для выявления и лечения субклинического острого отторжения.

В одном из RCT выявление и лечение субклинического острого отторжения у пациентов (n = 72), получавших CsA, MMF и кортикостероиды, привело к улучшению функции трансплантата (100,101).

Однако в более крупном (n = 218) мультицентровом RCT у пациентов, принимающих такролимус, MMF и кортикостероиды, проведение протокольных биопсий и лечение субклинического острого отторжения не было полезным (102).

Наконец, в одноцентровом RCT, охватившем 102 реципиентов от живого донора почки (лечение CsA [n = 96] или такролимусом [n = 6], MMF [n = 55] или азатиоприном [n = 47] и кортикостероидами), протокольные биопсии и лечение субклинического острого отторжения привели к улучшению функции трансплантата (103).

Неконтролируемые данные свидетельствуют о том, что при низкой распространенности клинических острых отторжений число больных с субклиническим острым отторжением может оказаться слишком мало для оправдания неудобства и стоимости протокольных биопсий (104).

Кортикостероидная терапия является наиболее часто используемым и первым методом лечения эпизодов острого клеточного отторжения.

Хотя большинство пациентов отвечают на кортикостероиды, доза и длительность лечения не были хорошо определены в ходе RCTs.

Лечение, начинающееся с внутривенного введения 250–500 мг солмодролла ежедневно в течение 3 дней, является обычной практикой.

Лечение острого клеточного отторжения антителами к Т-клеткам (муромонаб [ОКТ3], ATG или ALG) является более эффективным в восстановлении функции почек и предотвращении потери трансплантата, чем лечение кортикостероидами (105).

Систематический обзор заключил, что лечение антителами связано с большей частотой побочных эффектов, но является неопределенным, перевешивает ли вред общие преимущества лечения антителами vs. кортикостероидов (105).

Нет RCTs, изучивших, должно ли быть применение анти-Т-клеточными антителами против применения кортикостероидов начальной терапией (сосудистого) отторжения Banff IIA или IIB.

Низкий уровень доказательности не позволяет высказываться в пользу преимуществ или вреда при выборе между антителами или стероидами (см. Профиль доказательств во вспомогательной таблице 39 по ссылке [http:// www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc](http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc)).

Исследования показывают, что стероид-резистентные или рецидивирующие опосредованные Т-клетками отторжения положительно отвечают на лечение поли- или моноклональными антителами против Т-клеток (105).

Возможно также, что добавление MMF к иммуносупрессивной поддерживающей терапии после отторжения или замена азатиоприна на MMF поможет предотвратить последующее острое отторжение.

Одно из RCT (n = 221) сравнило MMF с азатиоприном при лечении первого острого отторжения (106).

Пациенты, получающие MMF, имели меньше последующих отторжений, и среди 130 пациентов, которые завершили исследование, выживаемость трансплантата через 3 года была лучше в группе пациентов, принимавших MMF (106).

Краткая информация о RCTs по замене азатиоприна на MMF, с точки зрения лечения отторжения, предоставляется во вспомогательных таблицах 40–41.

Лечить или не лечить пограничное острое отторжение – остается дискуссионным.

Нет RCTs, исследовавших, продлевает ли лечение пограничных острых отторжений выживаемость трансплантата и перевешивает ли польза вред.

Если функция не возвращается к исходному уровню или если после успешного лечения острого отторжения наблюдается новое снижение функции, то следует выполнить биопсию для исключения дополнительного отторжения, ВКВ-нефропатии и других причин дисфункции трансплантата.

Антитела против Т-клеток (ОКТ3, ATG, ALG) могут использоваться, когда кортикостероиды не помогли разрешению отторжения или для лечения рецидивирующего отторжения.

В таких обстоятельствах выгоды обычно перевешивают вред.

Однако не существует достаточных доказательств из RCTs, чтобы убедительно установить наилучший вариант лечения для устойчивого к стероидам отторжения или рецидивирующего острого клеточного отторжения (см. Профиль доказательств во вспомогательной таблице 38).

Большинство исследований, сравнивавших ОКТ3 с ATG или ALG, не имеют адекватных статистических доказательств, чтобы показать различие в эффективности.

Однако в одном RCT показано, что ATG переносился пациентами лучше, чем OKT3 (107).

Когда устойчивое к стероидам отторжение или рецидивирующее отторжение не реагирует на лимфоциторазрушающие антитела или OKT3, новая биопсия должна исключить альтернативные причины дисфункции трансплантата.

Для успешного лечения острого гуморального отторжения применяли терапевтические стратегии, которые включают комбинации плазмафереза для удаления донор-специфических антител, и/или внутривенное введение иммуноглобулина и моноклональных антител против CD20-клеток (rituximab/ритуксимаб) для подавления выработки донор-специфических антител.

Однако оптимальный протокол для лечения острого гуморального отторжения еще предстоит определить.

Действительно, нет RCTs с адекватной статистической силой для сопоставления безопасности и эффективности этих различных терапевтических стратегий.

В одном RCT, охватившем 20 детей, ритуксимаб был связан с лучшей функцией и улучшением показателей биопсии после отторжения по сравнению с лечением антителами против Т-клеток и/или кортикостероидами (108).

Безусловно, необходимы дополнительные исследования для определения оптимального варианта лечения острых гуморальных отторжений.

Научно-исследовательские рекомендации

Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить:

- улучшает ли исход лечения пограничного острого отторжения;
- когда протокольные биопсии и лечение субклинического острого отторжения являются экономически эффективными;
- оптимальное лечение для отторжения, опосредованного антителами.

Источник: S22 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S21–S22

ГЛАВА 7: ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

7.1: Мы рекомендуем проводить биопсию почечного аллотрансплантата для всех больных со снижением функции почки неясной этиологии для выявления потенциально обратимых причин. (1C)

7.2: Мы предлагаем сокращать, отменять или замещать CNI для пациентов с CAI и гистологическими признаками CNI-токсичности. (2C)

7.2.1: Мы предлагаем заменять CNI на mTORi для пациентов с CAI, eGFR > 40 мл/мин/1,73 м² и общей экскрецией белка в моче <500 мг/г креатинина (или эквивалент протеинурии другими методами). (2D)

Вводная информация

Исторически говорят, что KTRs с постепенно снижающейся функцией почечного аллотрансплантата, связанной с интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев (IF / TA), имеют «хроническое отторжение», или «хроническую нефропатию аллотрансплантата».

Однако эти диагнозы не являются специфическими и совещание Banff 2005 предложило использовать термин «хроническое повреждение аллотрансплантата» во избежание ошибочного представления о том, что патофизиология и лечение этого состояния **поняты** (109).

Причины CAI включают гипертонию, токсичность CNI, хроническое отторжение, опосредованное антителами, и другие.

В целом, смерть вызывает до 50 % случаев потери трансплантата.

Однако среди тех, кто возвращается на диализ или нуждается в повторной трансплантации, наиболее распространенной причиной является CAI, затем следует острое отторжение и рецидив первичных заболеваний почек (110,111).

Умеренное или тяжелое CAI присутствует приблизительно у одной четверти KTRs через 1 год после трансплантации и у около 90% пациентов через 10 лет после трансплантации (112–114).

CAI – это диагноз исключения, характеризующийся постепенным сокращением функции трансплантата не за счет рецидива болезни или других распознанных причин.

Гистологически CAI определяется посредством IF/TA (109,114).

Другие признаки могут включать субклиническое отторжение, трансплантационную гломерулопатию или трансплантационную васкулопатию.

Обоснование

Функция трансплантата через 6–12 мес после пересадки почки является исходом, представленным в большинстве RCTs иммуносупрессивной терапии.

Таким результатам посвящены соответствующие разделы настоящих рекомендаций.

Аналогичным образом использование других лекарственных препаратов (антигипертензивных агентов, агентов по снижению липидов, антипротеинурических агентов), для предотвращения CAI или предотвращения прогрессии CAI также обсуждаются в соответствующих разделах настоящего Руководства.

Некоторые причины CAI могут быть обратимыми.

Пациенты, у которых установлено острое отторжение, ВКВ-нефропатия или рецидивирующие почечные заболевания, например, могут отвечать на соответствующие методы лечения.

Поэтому важно, чтобы пациенты, у которых подозревается наличие CAI, проходили биопсию, если это возможно.

Чаще всего, когда нет рецидивирующих случаев дисфункции трансплантата, биопсия покажет наличие IF/TA с другими признаками, соответствующими CAI, или без таковых.

Иными словами, диагноз CAI является диагнозом исключения.

Остаются неясными роли CNI токсичности, хронического отторжения, опосредованного антителами, и других иммунных и неиммунных механизмов повреждения.

Лечение CAI остается дискуссионным (115).

Отказ от CNI и/или замещение

Есть только два RCTs, хотя существует большое число неконтролируемых исследований, описывающих последствия отмены CNI у KTRs с CAI (116),.

В обоих RCTs CNI был заменен альтернативным иммуносупрессивным агентом.

В исследовании «Creeping Creatinine», охватившем 143 KTRs, CsA был заменен на MMF, и результаты были получены через 12 мес (117).

Не было никаких различий в смертности, потере трансплантата, остром отторжении, инфекциях или артериальном давлении между этими двумя группами.

Те, кто были рандомизированы получать MMF, имели небольшие улучшения в клиренсе креатинина (+5.0 mL/min [+0,8 mL/s] vs. -0,7 mL/min [-0,01 mL/s]), через 12 мес, но клиренс креатинина не был измерен в 20% случаев, и поэтому долгосрочное значение этого результата является неопределенным.

В ходе исследования «Хроническая потеря почечного аллотрансплантата» CsA был заменен такролимусом у 186 KTRs (рандомизация 2:1) с умеренной СКД.

Базовые значения креатинина были 220 $\mu\text{mol/L}$, и результаты были получены через 5 лет (118).

Не было никаких различий в смертности, потере трансплантата, остром отторжении, сроках лечения, NODAT, гипертензии, инфекциях или онкологических последствиях между этими двумя группами.

Однако сердечная заболеваемость была меньше на такролимусе.

Через 5 лет креатинин сыворотки крови вырос в группе принимавших CsA примерно на 60 mmol/l по сравнению с группой принимавших такролимус.

В целом, качество доказательств, оценивающих эффект замены CNI у пациентов с CAI, является низким, и существует неопределенность, касающаяся соотношения польза-вред (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 42–44 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Замещение CNI на mTORi

Не проведены RCTs, которые бы изучили целесообразность перевода KTRs с установленным CAI с приема CNI на прием mTORi.

Однако в одном RCT 830 KTRs с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) ≥ 20 мл / мин/1,73 м² с случайным образом были распределены для продолжения приема CNI (n = 275) vs. перехода на сиролимус (N = 555) (119).

Пациенты были стратифицированы на две группы на основе eGFR 20–40 mL/min/1,73 м² (n = 87) и eGFR > 40 mL/min/1,73 м² (n = 743).

Совет по безопасности и мониторингу данных остановил исследование пациентов с eGFR 20–40 mL/min/1,73 м², когда первичная конечная точка безопасности (острое отторжение, потеря трансплантата или смерть через 12 мес) была зафиксирована у 8 из 48 пациентов на сиролимусе vs. 0 из 25 пациентов на CNI (p = 0,045).

При уровне eGFR > 40 мл/мин/1,73 м² первичная конечная точка (изменения в базовых значениях eGFR через 12 мес) не было различий в двух группах, но более высокий уровень протеинурии был отмечен в группе принимавших сиролимус (119).

Таким образом, этот post hoc анализ подгруппы дает возможность предположить, что перевод пациентов с eGFR 20–40 mL/min/1,73 м² с CNI на сиролимус может быть вредным и что перевод пациентов с eGFR > 40 mL/min/1,73 м² может не быть полезным.

Однако пациенты в этом исследовании не были отобраны по критерию наличия CAI *per se*, и вполне возможно, что пациенты с CAI, сохранной функцией почки и низким уровнем протеинурии, тем не менее, могут получить пользу от конверсии.

Необходимы дополнительные исследования.

Источник: S24 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S23–S24

Продолжение следует.

Поступила в редакцию 11.05.2011 г.

Принята в печать 18.05.2011 г.