

4. Lapointe S.P., Charbit M., Jan D., Lortat-Jacob S., Michel J.L., Beurton D., Gagnadoux M.F., Naudet P., Broyer M., Ruvillon Y. Urological complications after renal transplantation using ureteroureteral anastomosis in children. *The Journal of Urology* 2001; 166; 3: 1046–1048.

5. Сутыко А.Д., Каабак М.М. Влияние возраста донора и совместимости по системе HLA на результаты трансплантации почки у детей. *Трансплантология и искусственные органы* М.: 1996; 2: 50–53.

Клинические аспекты применения кетоконазола с целью снижения дозы циклоспорина А у реципиентов почечного трансплантата

Е.О. Щербакова, Е.И. Прокопенко, А.В. Ватазин, С.А. Пасов, В.П. Суслов
Отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Clinical aspects of ketoconazole administration for cyclosporine A dose reduction in kidney transplant recipients

E.O. Scherbakova, E.I. Prokopenko, A.V. Vatazin, S.A. Pasov, V.P. Suslov

Ключевые слова: трансплантация почки, циклоспорин А, кетоконазол, функция трансплантата, функция печени, АД, масса тела, фосфорно-кальциевый обмен.

Кетоконазол (Кето) является ингибитором системы цитохрома Р-450 и способен снижать дозу циклоспорина А (ЦСА) и стоимость иммуносупрессивного лечения у реципиентов почечного трансплантата. В данном исследовании изучались возможные побочные метаболические эффекты совместного назначения Кето и ЦСА. Группа реципиентов, получавших Кето в дозе 100 мг/сут ($n = 23$), сравнивалась с контрольной группой больных, не получавших этот препарат ($n = 13$), в течение 3 лет после трансплантации. Обследованию пациентов включало оценку функции ренального трансплантата и печени, состояния костной ткани, концентрацию ЦСА в крови, мониторинг артериального давления и массы тела. Начальная доза ЦСА составляла $3,478 \pm 0,102$ мг/кг/сут в Кето-группе и $5,500 \pm 0,196$ мг/кг/сут в группе контроля, $p < 0,001$. Уменьшение дозы ЦСА достигло 70% через 6 месяцев после трансплантации у больных, принимавших Кето, и только 26% у пациентов, не получавших Кето. Функция трансплантата и частота отторжения были сходными в группах. Сывороточный билирубин, альбумин, АЛТ, ГГПТ, холестерин, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, ПТГ и минеральная плотность кости не различались статистически между Кето-группой и контрольной группой. Частота переломов на 1 пациента в год была ниже в группе Кето по сравнению с группой контроля (0,0324 против 0,0379). Кето не оказывал отрицательного влияния на динамику АД и массы тела пациентов. Мы полагаем, что длительное использование Кето в сочетании с ЦСА является экономически эффективным и безопасным для больных.

Ketoconazole (Keto), an inhibitor of the cytochrome P-450 system, can reduce the cyclosporine (CsA) dose and the cost of treatment in renal transplant patients. In this study we evaluated possible metabolic consequences of Keto and CsA coadministration. A group of renal transplant recipients taking 100 mg/day Keto ($n = 23$) was compared with a control group not receiving Keto ($n = 13$) during three years after transplantation. Evaluation of all patients included graft function, liver function tests, bone status, control of CsA blood concentration, mean arterial pressure (MAP) and body weight (BW) monitoring. The initial CsA dose was $3,478 \pm 0,102$ mg/kg/day in the Keto group and $5,500 \pm 0,196$ mg/kg/day in the control, $p < 0,001$. CsA dose reduction was 70% at 6 months after transplantation in patients receiving Keto and only 26% in recipients without Keto. Graft function and frequency of rejection episodes was similar in both groups. Serum bilirubin, albumin, ALT, GGTP, cholesterol, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, PTH and bone mineral density were no different between Keto group and No-Keto group. Fracture rate was lower in the Keto group comparing with control (0,0324 versus 0,0379 patient years). Keto did not influence negatively on MAP and BW changes. We conclude that long-term use of low dose Keto in CsA-treated renal transplant recipients is safe and cost-saving.

*Адрес для переписки: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, отделение гемодиализа
Телефон: 284-57-91, 284-56-86. Прокопенко Елена Ивановна*

Введение в клиническую практику ЦСА значительно улучшило результаты трансплантации солидных органов. ЦСА является основой большинства современных схем иммуносупрессии, используемых у больных с почечным трансплантатом [1, 2, 7]. Однако этот препарат обладает высокой стоимостью. Фармакоэкономические исследования показали, что при переходе от иммуносупрессии преднизолоном (Пред) и азатиоприном (Аза) к «тройной» терапии стоимость иммуносупрессивного лечения возросла с 1–2 тысяч долларов США на пациента в год до 5–8 тысяч долларов США [17]. Применение кетоконазола (Кето), представителя группы азольных противогрибковых препаратов, позволяет добиться снижения дозы ЦСА на 70–85% при сохранении терапевтической концентрации препарата в крови [5, 12, 13, 17, 22, 24]. Поэтому комбинирование ЦСА и Кето может уменьшать затраты на лечение примерно на 915 долларов – 3 тысячи долларов США в год на одного пациента [17].

Механизм влияния Кето на ЦСА состоит в конкурентном ингибировании ферментной системы цитохрома P-450, которая отвечает за метаболизм ЦСА. Это позволяет интактной молекуле ЦСА значительно дольше оставаться в циркулирующей крови. Изучение фармакокинетики продемонстрировало, что на фоне применения Кето происходило некоторое снижение максимальной концентрации ЦСА в крови, повышение времени жизни и соотношения: интактный ЦСА/интактный ЦСА + метаболиты [13].

При сравнении иммунокомпетентности реципиентов почечного трансплантата, получавших трехкомпонентную терапию, и больных, которые получали Кето и низкие дозы ЦСА, была обнаружена даже более высокая степень иммуносупрессии при использовании Кето [29]. Добавление Кето к ЦСА для снижения дозы последнего не приводило к повышению частоты развития кризов отторжения, не влияло на сроки их возникновения, не ухудшало выживаемость трансплантатов [13, 14], а, по данным некоторых авторов, даже снижало частоту и тяжесть острого отторжения [5, 24]. У реципиентов, принимавших Кето, не было отмечено ухудшения функции печени и пересаженной почки по сравнению с больными, получавшими трехкомпонентную иммуносупрессию [12, 13, 22]. Таким образом, применения Кето как ЦСА-«сберегающего» препарата дает ощутимую пользу. Однако некоторые аспекты его использования остаются неясными.

Часть исследователей описывают более выраженную нефротоксичность ЦСА в группе больных, получавших Кето [5, 24], другие авторы отмечают минимальную нефротоксичность комбинированной с Кето терапии [13]. В отечественной литературе описано новое осложнение, возникающее на фоне применения высоких доз ЦСА и относительно больших доз Кето, – острая канальцевая дисфункция почечного трансплантата в виде повторной полиурии с дистальным канальцевым ацидозом и гиперкалиемией [5]. Авторы характеризуют это осложнение как ятрогенный гипольдостеронизм.

Не следует оставлять без внимания тот факт, что Кето ингибирует не только изоэнзим P-450 3A4, который отвечает за метаболизм ЦСА, но в различной степени и другие изоэнзимы P-450 [18]. Поскольку система цитохрома P-450 отвечает за синтез холестерина и его

превращение в желчные кислоты, стероидные гормоны и витамин D, Кето теоретически способен потенцировать нарушения липидного обмена, костного метаболизма и изменения массы тела реципиентов. Кроме того, Кето может обладать стероидогенным эффектом, изменяя фармакокинетический профиль стероидных гормонов [15]. В то же время известно, что Пред наряду с персистенцией гиперпаратиреоза является важнейшим фактором потери костной массы у больных после трансплантации почки (ТП) [6, 8, 10, 14, 19, 20]. Однако результаты клинических исследований, посвященных влиянию Кето на липидный обмен, состояние костной системы и массу тела реципиентов почечного трансплантата, неоднозначны. L.W. Moore и соавт. показали, что добавление Кето к ЦСА способствовало более выраженному снижению костной минеральной плотности и ускорению темпов прибавки массы тела реципиентов, хотя абсолютные значения массы тела больных после ТП статистически не различались в группе контроля и группе больных, получавших Кето [20]. По данным этих же авторов, не было различий между группами по уровню общего холестерина сыворотки, триглицеридов, холестерина ЛПВП. В более позднем исследовании M.A. Sobh и соавт. не обнаружили отрицательного влияния назначения Кето вместе с ЦСА на минеральную плотность костей, уровень витамина D и липидный профиль больных с пересаженной почкой [24].

Целью нашего исследования явилось изучение возможных побочных метаболических эффектов сочетанного применения ЦСА и Кето у реципиентов почечного трансплантата.

Материалы и методы

В исследование включены 36 пациентов с длительно стабильной функцией почечного трансплантата, из них 23 больных (1-я группа) получали Кето (низорал) с целью снижения дозы и стабилизации концентрации в крови ЦСА. У 13 больных (2-я группа – контрольная) применялась стандартная трехкомпонентная иммуносупрессия. Группы больных не различались достоверно по полу, возрасту, причинам развития ХПН, длительности лечения гемодиализом, HLA-совместимости донора и реципиента, срокам наблюдения после ТП. Для консервации донорских органов использовался метод перфузии раствором «Custodiol» при $t = 4-6^{\circ}\text{C}$. Среднее время холодовой ишемии составило $18,5 \pm 0,88$ ч. Операция ТП выполнялась от трупного донора по стандартной методике.

На операционном столе перед реваскуляризацией трансплантата пациентам внутривенно вводился метилпреднизолон (МП) в дозе 500 мг. Введение МП повторялось на 2-й и 4-й дни после операции в дозе 250 мг. В первые сутки после ТП ЦСА вводился внутривенно капельно в дозе 2,5 мг/кг веса/сут в 2 приема. При появлении возможности приема препаратов *per os* ЦСА назначался внутрь: больным 1-й группы – в дозе 3–4 мг/кг веса/сут, пациентам 2-й группы – 5–6 мг/кг веса/сут. Больные обеих групп получали с 1-го дня после операции перорально Пред 0,5 мг/кг веса/сут (обычно 30 мг/сут) и Аза 50–100 мг/сут под контролем количества лейкоцитов периферической крови. С 15-го дня после

ТП начиналось постепенное снижение дозы Пред, и к 6-му месяцу доза кортикостероидов составляла в среднем 15 мг/сут. Пациенты 1-й группы с первого дня посттрансплантационного периода начинали дополнительно принимать перорально Кето в дозировке 100 мг/сут с целью повышения концентрации в крови ЦсА. По мере роста концентрации ЦсА доза его постепенно снижалась от насыщающей до поддерживающей. В обеих группах оптимальной минимальной концентрацией ЦсА в крови считалась в первый месяц после ТП концентрация 150–200 нг/мл, в дальнейшем – 100–150 нг/мл. Кризы отторжения трансплантата купировались «пульс»-терапией МП, а при стероидорезистентности назначались антилимфоцитарные препараты (АТГ «Fresenius» или ОКТ3).

Длительность наблюдения после ТП составила от 42,3 до 165,7 мес., в среднем 98,7 мес. Всем реципиентам проводился мониторинг АД и массы тела, определялись в динамике концентрация креатинина (Кр) в плазме крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень глюкозы крови, холестерина, билирубина, общего белка, альбумина, общего кальция и фосфора, активность АЛТ, ГГТП и щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрация интактного паратгормона (ИП) сыворотки, концентрация ЦсА в крови. Концентрация ЦсА определялась иммуноферментным методом на анализаторе TDX/FLX (Abbot). Все больные были обследованы на вирусные, грибковые инфекции и туберкулез. В отдаленные сроки после ТП (через 33,7–54,2 мес., в среднем через 46,9 мес.) каждому пациенту было выполнено определение костной минеральной плотности (КМП) дистального отдела луча с помощью рентгеновской двухэнергетической денситометрии.

Статистическая обработка результатов. Данные исследования, описываемые нормальным распределением, были представлены как их средние значения \pm стандартные ошибки среднего ($M \pm SEM$). Статистический межгрупповой анализ данных проводился по критерию Стьюдента, внутригрупповой – по парному критерию Стьюдента. Сравнение долей в группах выполнялось с использованием точного критерия Фи-

шера. В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

Результаты

Стартовая доза ЦсА у пациентов 1-й группы, получавших Кето, была статистически значимо ниже, чем у больных 2-й группы – $3,478 \pm 0,102$ против $5,500 \pm 0,196$ мг/кг/сут; $p < 0,001$ (табл. 1). Через 6 месяцев после ТП доза ЦсА была ниже стартовой в обеих группах, однако больные 1-й группы получали существенно меньшую дозу препарата ($1,048 \pm 0,039$ против $4,046 \pm 0,071$ мг/кг/сут; $p < 0,001$). В Кето-группе доза ЦсА снизилась через 6 месяцев в 3,3 раза (на 69,9%), а в контрольной группе – только в 1,4 раза (на 26,4%). При этом концентрация ЦсА в крови через 6 месяцев после операции не различалась между группами: в 1-й группе составляла $129,9 \pm 6,7$ нг/мл, во 2-й группе – $128,8 \pm 10,9$ нг/мл.

При изучении функции почечного трансплантата обращает на себя внимание более ранняя нормализация Кр плазмы после ТП у реципиентов, получавших Кето. Если в 1-й группе Кр плазмы достиг нормальных значений (менее 0,15 ммоль/л) через $7,00 \pm 0,84$ суток, то во 2-й группе – только через $13,38 \pm 3,27$ суток ($p = 0,023$). Следует отметить, что группы не отличались статистически по времени холодовой и тепловой ишемии трансплантата, частоте острого канальцевого некроза (35,3% в 1-й группе и 33,7% во 2-й группе), частоте кризов отторжения (43,5% в 1-й группе и 46,1% во 2-й группе), суммарной дозе МП, доле больных, получавших антилимфоцитарные препараты (17,4% в Кето-группе и 15,4% в контрольной группе). Показатели Кр плазмы и СКФ через 6 месяцев и через 3 года после ТП не различались между группами, при этом внутри каждой группы отмечалось отчетливое снижение функции трансплантата с течением времени. Частота развития нефротоксичности ЦсА была очень низкой и не различалась статистически между группами (1 пациент в 1-й и 1 пациент во 2-й группе).

Принимая во внимание потенциальную гепатотоксичность ЦсА, мы сочли необходимым изучить состояние функции печени в пре- и посттрансплантационном

Таблица 1

Суточная доза, концентрация в крови ЦсА и показатели функции почечного трансплантата у пациентов, получавших Кето, и у больных контрольной группы

Группы	Стартовая доза ЦсА, мг/кг/сут	Доза ЦсА через 6 мес., мг/кг/сут	P_{0-6}	Концентрация ЦсА в крови через 6 мес., нг/мл	Время нормализации креатинина плазмы после ТП, сут	Креатинин плазмы, ммоль/л			СКФ, мл/мин		
						через 6 мес. после ТП	через 3 года после ТП	P_{6-36}	через 6 мес. после ТП	через 3 года после ТП	P_{6-36}
Пациенты 1-й группы, получавшие Кето; n = 23	$3,478 \pm 0,102$	$1,048 \pm 0,039$	<0,001	$129,9 \pm 6,7$	$7,00 \pm 0,84$	$0,085 \pm 0,003$	$0,120 \pm 0,005$	<0,001	$77,18 \pm 4,58$	$57,16 \pm 3,31$	<0,001
Пациенты 2-й группы, не получавшие Кето; n = 13	$5,500 \pm 0,196$	$4,046 \pm 0,071$	<0,001	$128,8 \pm 10,9$	$13,38 \pm 3,27$	$0,088 \pm 0,007$	$0,114 \pm 0,006$	0,014	$88,22 \pm 11,45$	$54,33 \pm 4,41$	0,006
P_{1-2}	<0,001	<0,001		0,931	0,023	0,675	0,650		0,290	0,624	

Примечание. P_{1-2} – сравнение между группами, критерий Стьюдента; P_{0-6} – сравнение внутри групп, парный критерий Стьюдента; P_{6-36} – сравнение внутри групп, парный критерий Стьюдента; ЦсА – циклоспорин А; ТП – трансплантация почки; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Кето – кетоконазол.

Таблица 2

Динамика показателей функции печени у больных, получавших и не получавших Кето

Биохимический показатель	Время обследования	Пациенты 1-й группы, получавшие Кето; n = 23	Пациенты 2-й группы, не получавшие Кето; n = 13	P ₁₋₂
Билирубин плазмы, ммоль/л	до ТП	14,04 ± 3,10	10,85 ± 1,42	0,461
	через 12 мес. после ТП	14,27 ± 1,38	21,33 ± 5,15	0,103
	P ₋₀₋₁₂	0,953	0,070	
АЛТ, Ед/л	до ТП	41,00 ± 6,23	72,85 ± 19,00	0,060
	через 12 мес. после ТП	36,65 ± 8,50	52,33 ± 11,06	0,278
	P ₋₀₋₁₂	0,623	0,324	
ГГТП, Ед/л	до ТП	32,31 ± 9,55	55,33 ± 31,28	0,370
	через 12 мес. после ТП	43,50 ± 7,27	43,09 ± 9,87	0,974
	P ₋₀₋₁₂	0,230	0,521	
Общий белок плазмы, г/л	до ТП	66,38 ± 1,53	70,17 ± 2,86	0,209
	через 12 мес. после ТП	72,58 ± 1,38	67,55 ± 4,90	0,230
	P ₋₀₋₁₂	0,002	0,567	
Альбумин плазмы, г/л	до ТП	41,62 ± 0,88	45,23 ± 1,24	0,237
	через 12 мес. после ТП	44,00 ± 1,00	44,33 ± 2,33	0,756
	P ₋₀₋₁₂	0,003	0,928	
Холестерин плазмы, ммоль/л	до ТП	5,922 ± 0,396	4,900 ± 0,298	0,064
	через 12 мес. после ТП	6,243 ± 0,242	5,667 ± 0,300	0,152
	P ₋₀₋₁₂	0,124	0,046	

Примечание. P₁₋₂ – сравнение между группами, критерий Стьюдента; P₋₀₋₁₂ – сравнение внутри групп, парный критерий Стьюдента; Кето – кетоконазол.

периоде у больных обеих групп. Как видно из табл. 2, значения концентрации билирубина плазмы, общего белка, альбумина, холестерина и активности АЛТ и ГГТП через 12 месяцев после ТП не различаются статистически у пациентов 1-й и 2-й групп. Что касается динамики этих показателей внутри групп, то значения до ТП и через 12 месяцев после ТП по большинству показателей также не различаются. Однако в 1-й группе имела достоверная положительная динамика общего белка и альбумина плазмы: общий белок – 72,58 ± 1,38 г/л через 12 месяцев после ТП против 66,38 ± 1,53 г/л до ТП (p = 0,002), альбумин – 44,00 ± 1,00 г/л через 12 месяцев после операции против 41,62 ± 0,88 г/л исходно (p = 0,003). Такой динамики не отмечено в контрольной группе. У больных обеих групп уровень холестерина

плазмы оказался выше через 12 месяцев после ТП по сравнению с исходными значениями, однако это повышение достоверно только во 2-й группе: до ТП – 4,900 ± 0,298 ммоль/л, через 12 месяцев после ТП – 5,667 ± 0,300 ммоль/л (p < 0,05). При сравнении между группами статистически значимых различий уровня холестерина через 12 месяцев после трансплантации не выявлено.

Важнейшим показателем состояния реципиентов, имеющим прогностическое значение, является АД. В нашем исследовании у больных обеих групп происходило некоторое снижение систолического АД после ТП по сравнению с исходным уровнем, более выраженное во 2-й группе, однако это снижение не было статистически достоверным (рис. 1). Диастолическое АД в группе Кето и в контрольной группе практически не изменялось.

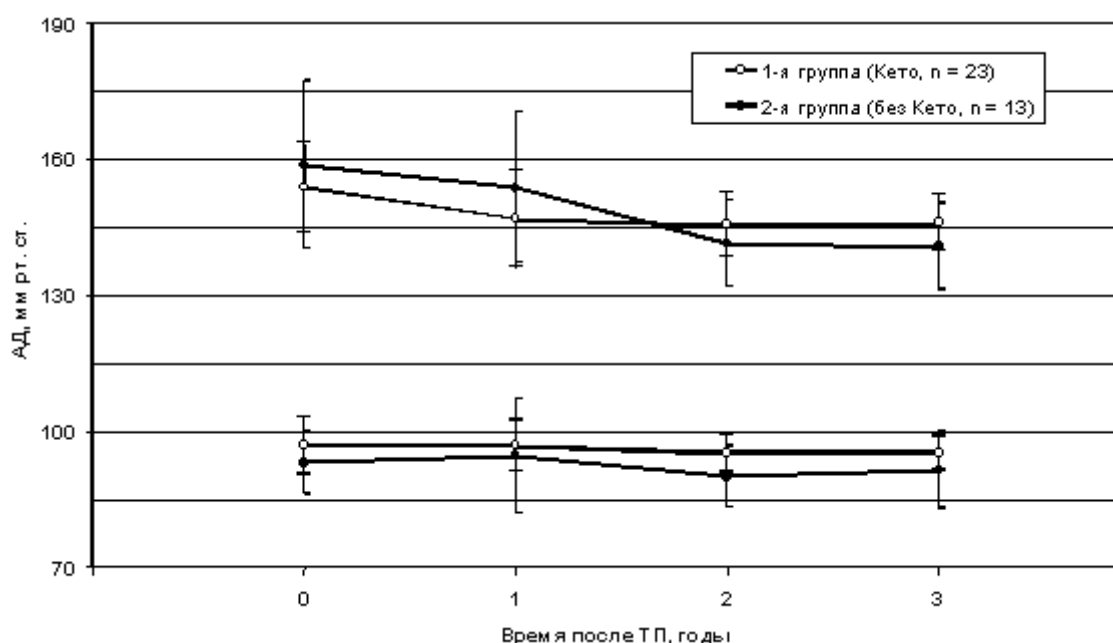


Рис. 1. Динамика АД у пациентов, принимавших Кето, и у больных контрольной группы

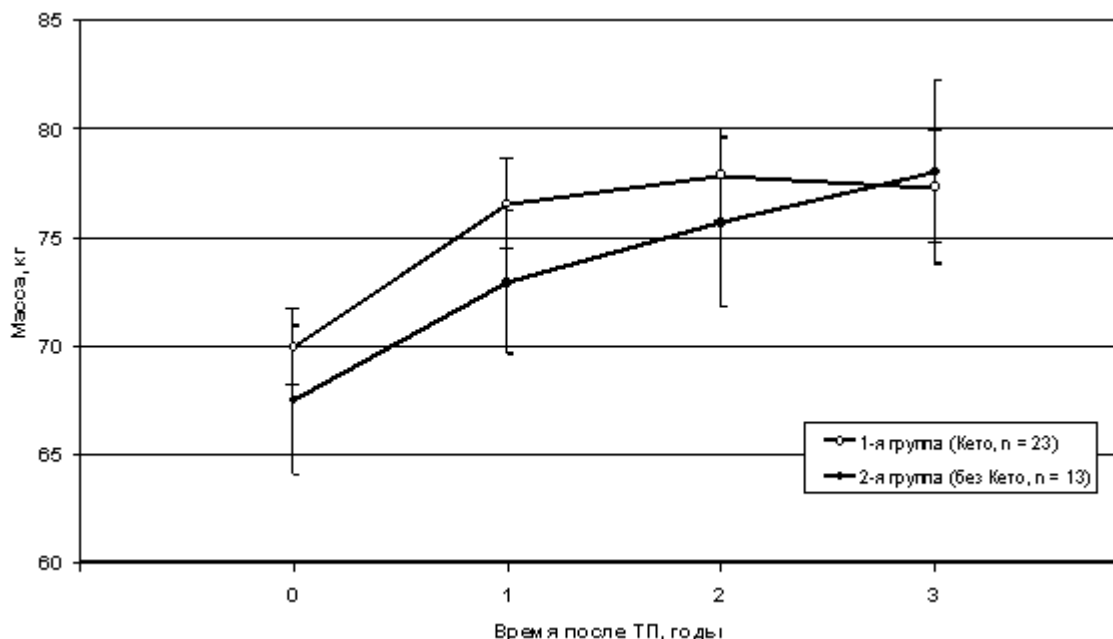


Рис. 2. Динамика массы тела у больных, принимавших Кето, и у пациентов контрольной группы

Значимых различий по уровню систолического и диастолического АД между группами до ТП, а также через 1, 2 и 3 года после операции не выявлено.

Неблагоприятным фактором, типичным для реципиентов ренального трансплантата, является прибавка массы тела. По нашим данным, масса тела больных, получавших Кето и не получавших этот препарат, статистически не различалась ни до ТП, ни через 1, 2 и 3 года после ТП (рис. 2). На графике видно, что к 3-му году различия массы тела между группами практически исчезают. Однако в каждой группе в динамике масса тела существенно изменялась. Наибольший прирост массы тела в обеих группах отмечался в первый год после ТП: у больных 1-й группы масса тела увеличилась с $69,95 \pm 1,77$ до $76,55 \pm 2,07$ кг ($p < 0,001$), у пациентов 2-й группы – с $67,50 \pm 3,43$ до $72,92 \pm 3,31$ кг ($p < 0,001$). В дальнейшем масса тела больных 1-й группы практически стабилизировалась (масса тела через 2 года – $77,86 \pm 2,15$ кг; через 3 года – $77,32 \pm 2,57$ кг). В то же время в контрольной группе рост массы тела продолжался: через 2 года после ТП масса тела составила $75,67 \pm 3,91$ кг ($p = 0,037$; сравнение с 1-м годом), через 3 года – $78,00 \pm 4,22$ кг ($p = 0,008$; сравнение со 2-м годом).

Изучая показатели фосфорно-кальциевого обмена,

мы не обнаружили значимых различий в концентрации Са, Р плазмы, а также ПГ пациентов 1-й и 2-й групп (табл. 3). Активность ЩФ у больных, получавших Кето, была несколько ниже, чем у пациентов контрольной группы, однако это различие не было достоверным (ЩФ в 1-й группе – $175,8 \pm 12,9$ Ед/л, во 2-й группе – $223,4 \pm 35,2$ Ед/л; $p > 0,1$). КМП, по данным денситометрии луча, в 1-й группе была чуть ниже, чем во 2-й – $0,481 \pm 0,027$ г/см³ против $0,505 \pm 0,021$ г/см³, но эти показатели также достоверно не различались ($p = 0,559$). Группа больных, получавших Кето, и контрольная группа не отличались по доле пациентов, имевших переломы костей (21,7 и 15,4% соответственно; $p = 1,000$). Интегральный показатель – частота переломов на 1 пациента в год – был ниже в группе Кето в сравнении с контролем (0,0324 против 0,0379).

Частота бактериальных осложнений (раневой и легочной инфекции, инфекций мочевой системы) была сходной в изучаемых группах.

Не было значимых различий и в частоте различия ЦМВ-инфекции: в 1-й группе ЦМВ-инфекция была диагностирована у 2 из 23 пациентов, во 2-й группе – у 1 из 13 ($p = 1,000$).

Обсуждение

Таблица 3

Изменение костной ткани у реципиентов почечного трансплантата в отдаленные сроки после ТП: влияние Кето

Показатель	Пациенты 1-й группы, получавшие Кето; n = 23	Пациенты 2-й группы, не получавшие Кето; n = 13	P ₁₋₂
Са плазмы, ммоль/л	$2,536 \pm 0,076$	$2,277 \pm 0,127$	0,112
Р плазмы, ммоль/л	$0,868 \pm 0,075$	$0,726 \pm 0,090$	0,306
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$175,8 \pm 12,9$	$223,4 \pm 35,2$	0,131
Паратгормон, пг/мл	$70,34 \pm 1,52$	$71,92 \pm 2,36$	0,560
Костная минеральная плотность, г/см ³	$0,481 \pm 0,027$	$0,505 \pm 0,021$	0,559
Пациенты с переломами, чел. (%)	5 (21,7%)	2 (15,4%)	1,000*
Частота переломов на 1 пациента в год	0,0324	0,0379	

Примечание. P₁₋₂ – сравнение между группами, критерий Стьюдента; * – P₁₋₂ – сравнение между группами, точный критерий Фишера; Кето – кетоконазол; Са плазмы – кальций плазмы; Р плазмы – фосфор плазмы.

Эффективное ингибирование метаболизма ЦСА при использовании Кето, приводящее к значительному снижению дозы ЦСА, требуемой для поддержания определенной концентрации препарата в крови, является общеизвестным фактом. В настоящее время не оспаривается и достаточный иммуносупрессивный эффект такого сочетания [12, 25]. Особенностью нашего исследования явилась оценка влияния сочетанного применения Кето и ЦСА на важнейшие системы организма реципиентов не только в ближайшие, но и в отдаленные сроки после ТП.

Мы подтвердили выраженное снижение дозы ЦСА у больных, получавших Кето: к 6 месяцам после трансплантации этим пациентам требовалось в среднем почти в 4 раза меньше ЦСА, чем больным на традиционной трехкомпонентной иммуносупрессии. По предварительным данным нашего исследования, которое еще продолжается, использование низких доз ЦСА вместе с Кето не снижает необходимой площади под кривой концентрации ЦСА. Мы не наблюдали поздней массивной полиурии (после разрешения ОКН), описанной как осложнение использования относительно высоких доз Кето и ЦСА [5]. Вероятно, этот факт может быть связан с использованием нами более низких доз Кето (не более 100 мг/сут) и очень низких доз ЦСА. В отдельных встречавшихся у нас случаях гипоальдостеронизма с умеренной полиурией и гиперкалиемией в позднем послеоперационном периоде более вероятно было влияние ингибиторов АПФ и гепарина.

Уровень АД у реципиентов почечного трансплантата играет чрезвычайно важную роль в судьбе этих больных. Причины артериальной гипертензии (АГ) после ТП многообразны: это может быть снижение массы действующих нефронов в трансплантате, стеноз артерии пересаженной почки, побочное действие иммуносупрессивных препаратов, отторжение, прессорный эффект собственных почек реципиента [9]. Данные отечественных авторов позволяют считать АГ не только важнейшим механизмом хронического отторжения, но и его предиктором [4]. Известно также, что АГ является важным фактором развития сердечно-сосудистых осложнений – основной причиной смерти больных, наблюдавших более 1 года после ТП [21]. Мы не нашли значимых различий АД между группой пациентов, получавших Кето, и контрольной группой. По-видимому, по этому фактору длительное применение Кето можно считать безопасным.

У большинства больных после ТП начинается рост массы тела, что приводит, как правило, к ухудшению течения АГ, гиперинсулинемии, дислипидемии. Большинство исследователей считают, что основной причиной прибавки массы тела после ТП является применение преднизолона [23]. Поскольку описан стероидогенный эффект Кето, реализующийся через ингибирование метаболизма и вытеснение стероидов из белковосвязанных форм [15, 30], возникло предположение о повышении скорости массы тела у реципиентов при совместном использовании ЦСА, Кето и Пред [20]. В нашем исследовании не выявлено существенной разницы массы тела больных, принимавших и не принимавших Кето. Если в первый год после ТП в группе Кето масса росла чуть быстрее, то в дальнейшем скорость при-

роста массы значительно снижалась. К третьему году после операции различия массы тела между группами практически исчезали, хотя исходная масса тела была больше у больных, получавших Кето.

ТП во многом корригирует метаболические нарушения, вызывающие ренальную остеодистрофию. Однако прогрессирующая потеря костной массы и повышенная склонность к переломам костей являются серьезной клинической проблемой больных с ренальной трансплантатом [8, 14, 26, 27]. Ведущими причинами снижения КМП (костной минеральной плотности) у этих пациентов служат применение стероидных гормонов и персистенция гиперпаратиреоза [6, 10, 14, 19], а также, по данным некоторых авторов, использование ЦСА [16, 28] и гиповитаминоз D [11, 16]. Имеются данные, что именно лучевая кость является критической точкой скелета, отражающей влияние неблагоприятных факторов, действующих на костную систему после ТП [28]. Мы не выявили статистически достоверных различий КМП лучевой кости в отдаленные сроки после ТП между группой Кето и группой больных с трехкомпонентной иммуносупрессией. К сожалению, у нас не было возможности определить КМП непосредственно перед ТП для оценки скорости последующей потери костной минеральной плотности в каждой группе. Однако можно предположить, что значения КМП до операции были сходными у больных 1-й и 2-й групп, так как группы не различались по полу, возрасту, причине развития ХПН, типу и продолжительности диализа, выраженности гиперпаратиреоза, протоколу терапии ренальной остеодистрофии во время диализного лечения. Сравнивая наши данные об отсутствии отрицательного влияния Кето на КМП и результаты L.W. Moore и соавт. [20], обнаруживших более выраженную потерю костной массы на фоне применения Кето, следует отметить, что мы определяли КМП в более отдаленные сроки. Если предположить, что в первые 6 месяцев после ТП у больных, получавших Кето, потеря костной плотности действительно идет несколько быстрее, то в дальнейшем это различие нивелируется. Кроме того, позитивную роль могло сыграть и то, что в нашем центре большинство больных с почечным трансплантатом получает препараты для лечения остеодистрофии (небольшие дозы препаратов активного витамина D, микальцик, остеогенон).

Частота развития ЦМВ-инфекции не различалась между группами. Однако в другом исследовании, посвященном именно этому осложнению иммуносупрессии, мы показали на значительно большем числе больных, что применение Кето с соответствующим снижением дозы ЦСА значительно снижает частоту ЦМВ-инфекции [3].

Заключение

На основании полученных нами результатов можно сделать вывод, что применение Кето в дозе 100 мг/сут у реципиентов почечного трансплантата позволяет существенно снизить дозу ЦСА при сохранении терапевтической концентрации препарата в крови.

Использование комбинации ЦСА и Кето не увеличивает частоту кризов отторжения трансплантата в сравнении с традиционной трехкомпонентной им-

муносупрессией, не оказывает отрицательного влияния на функцию почечного трансплантата и печени, показатели АД и динамику массы тела реципиентов, частоту инфекционных осложнений, состояние костной ткани больных.

Таким образом, схема иммуносупрессии, включающая ЦСА, Пред, Аза и Кето, является клинически и экономически эффективной и безопасной для пациентов.

Литература

1. Каабак М.М., Горяинов В.А., Азуреева Л.И. и др. Выбор оптимального режима терапии циклоспорином у реципиентов аллогенных почек в различные сроки после операции. *Нефрология и диализ* 2001; 1: 57–60.
2. Ким И.Г., Томилина Н.А. Опыт конверсии циклоспорино А после аллотрансплантации почки. *Трансплантология и искусственные органы* 1997; 3: 17–20.
3. Прокопенко Е.И. Трансплантация почки и цитомегаловирусная инфекция (профилактика, диагностика и комплексное лечение): Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. М., 1998: 20.
4. Столяревич Е.С., Ильинский И.М., Варшавский В.А., Томилина Н.А. и др. Факторы прогрессирования хронической нефропатии отторжения: клинко-морфологический анализ. *Нефрология* 1998; 2: 45–51.
5. Трейвиш В.С., Шойхет И.Н., Анкова Е.В. Комбинация циклоспорино и кетоконазола в схеме иммуносупрессии у больных с пересаженной почкой. *Клиническая медицина* 1998; 76 (1): 40–42.
6. Babarykin D., Adamsone I., Amerika D. et al. Disorders of calcium metabolism at various times after renal transplantation. *Ann Transplant* 1999; 4 (1): 46–53.
7. The Canadian Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation: Analysis at three years. *N Engl J Med* 1986; 314: 1219–1225.
8. Casez J.P., Lippuner K., Horber F.F. et al. Changes in bone mineral density over 18 months following renal transplantation: the respective role of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (7): 1318–1326.
9. Curtis J.J. Treatment of hypertension in renal allograft patients: Does drug selection make a difference? *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl 63): 75–77.
10. D'Angelo A., Calo L., Giannini S. et al. Parathyroid hormone and bone metabolism in kidney-transplanted patients. *Clin. Nephrol.* 2000; 53 (4): 19–22.
11. De Sevaux R.G., Hoitsma A.J., Corstens F.H., Wetzels J.F. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (6): 1608–1614.
12. First M.R., Shroeder T.J., Michael A. et al. Cyclosporine-ketokonazole interaction. Long-term follow-up and preliminary results of a randomized trial. *Transplantation* 1993; 55 (5): 1000–1004.
13. First M.R., Shroeder T.J., Alexander J.W. et al. Cyclosporine dose reduction by ketokonazole administration in renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51 (2): 365–370.
14. Giannini S., D'Angelo A., Carraro G. et al. Persistently increased

bone turnover and low bone density in long-term survivors to kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2001; 56 (5): 353–363.

15. Glynn A.M., Slaughter R.L., Brass C. et al. Effects of ketokonazole on methylprednisolone pharmacokinetics and cortisol secretion. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 654.

16. Heaf J., Tvedegaard E., Kanstrup I.L., Fogh-Andersen N. Bone loss after renal transplantation: role of Hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant* 2000; 14 (5): 457–463.

17. Martin J.E., Daoud A.J., Shroeder T.J., First M.R. The clinical and economic potential of cyclosporin drug interactions. *Pharmacoeconomics* 1999; 15 (4): 317–337.

18. Maurice M., Pichard L., Daujat M. et al. Effects of imidazole derivatives on cytochromes P450 from human hepatocytes in primary culture. *FASEB* 1992; 6: 752.

19. Monier-Faugere M.C., Mawad H., Qi Q. et al. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (6): 1093–1099.

20. Moore L.W., Alloway R.R., Acchiardo S.R. et al. Clinical observation of metabolic changes occurring in renal transplant recipients receiving ketoconazole. *Transplantation* 1996; 61 (4): 537–541.

21. Opelz G. Collaborative Transplant Study. Newsletter 3 1998: 5.

22. Patton P.R., Brunson M.E., Pfaff W.W. et al. A preliminary report of diltiazem and ketoconazole. Their cyclosporine-sparing effect and impact on transplant outcome. *Transplantation* 1994; 57 (6): 889–892.

23. Salaman J.R., Griffin P.J.A., Price K.A. controlled clinical trial of low-dose prednisolone in renal transplantation. *Transplant Proc* 1982; 14:103.

24. Sobh M.A., Hamdy A.F., ElAgroudy A.E. et al. Coadministration of ketoconazole and cyclosporine for kidney transplant recipients: long-term follow-up and study of metabolic consequences. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (3): 510–517.

25. Sorenson A.L., Lovdahl M., Hewitt J.M. et al. Effects of ketokonazole on cyclosporine metabolism in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1994; 26: 2822.

26. Soylemezoglu O., Derici U., Arinsoy T. et al. Changes in Bone Mineral Density, Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in Kidney Transplant Recipients, a longitudinal study. *Nephron* 2002; 91 (3): 468–473.

27. Ulivieri F.M., Piodi L.P., Aroldi A., Cesana B.M. Effect of kidney transplantation on bone mass and body composition in males. *Transplantation* 2002; 73 (4): 612–615.

28. Ugur A., Guwener N., Isiklar I. et al. Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation* 2001; 71 (5): 645–649.

29. Watanabe T., Gao Z.H., Shinozuka N. et al. Unexpectedly low immunocompetence in transplant patients on ketoconazole. *Clin Transplant* 1997; 11 (6): 599–603.

30. Zurcher R.M., Frey B.M., Frey F.J. Impact of ketoconazole on the metabolism of prednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 366.