

с сывороткой до и после иммуноабсорбции. Оценка результатов исследований затруднена в связи с тем, что во многих случаях перекрестная проба с сывороткой до лечения не проводилась. Поэтому потребуются тщательно спланированные исследования перед тем, как этот метод будет введен в клиническую практику.

### Предлагаемая литература

1. *Booster MN, Wijnen RMN, Vroemen JPA, van Hooff JP, Kootstra G.* In situ preservation of kidneys from non-heart-beating donors: A proposal for a standardized protocol. *Transplantation* 1993; 56: 613–617.
2. *Briggs JD.* The recipient of a renal transplant. In: Morris PJ, editor. *Kidney transplantation*. Philadelphia: Saunders, 1994; 43–55.
3. *Cameron JS.* Recurrent renal disease after renal transplantation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1994; 3: 602–607.
4. *Koene RAP, Hoitsma AJ.* Preparation of the recipient. In: Davison A., Cameron J.S., Grunfeld J.P., Kerr D., Ritz E., Winearls C.G., editors. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press, 1998; 2123–2135.
5. *Le A, Wilson R, Douek K, Pulliam L, Toltzman D, Norman D, Barry J, Bennett W.* Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 65–71.
6. *Manske CL, Thomas W, Wang Y, Wilson RF.* Screening diabetic

transplant candidates for coronary artery disease: identification of a low risk subgroup. *Kidney Int* 1993; 44: 617–621.

7. *Marshall VC, Jablonski P, Scott DF.* Renal preservation. In: Morris PJ, editor. *Kidney transplantation*. Philadelphia: Saunders, 1994; 86–108.
8. *Narkun-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE, Page WF, Miller PL, Meyer TW.* Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 1993; 43: 1110–1115.
9. *Palmer A, Welsb K, Gjorstrup P, Taube D, Bewick M, and Thickett M.* Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742–747.
10. *Ramos EL, Kasiske BL, Alexander SR, Danovitch GM, Harmon WE, Kabana L, Kiresuk TJ, Neylan JF.* The evaluation of candidates for renal transplantation. The current practice of U.S. transplant centers. *Transplantation* 1994; 57: 490–497.
11. *Ramos EL, Tisber CC.* Recurrent diseases in the kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 142–154.
12. *Tesi RJ, Elkhammas EA, Davies EA, Henry ML, and Ferguson RM.* Renal transplantation in older people. *Lancet* 1994; 343: 461–464.

## Выбор длительной иммуносупрессии при трансплантации почки: соотношение пользы и риска

**Р.А.П. Коэн, Л.Б. Хильбрандс**

**Отделение нефрологии, Университетской клиники Нижмегена, Голландия**

## Choice of long-term immunosuppression in renal transplantation: balancing the benefits and risks

**R.A.P Koene, L.B. Hilbrands**

Ранний посттрансплантационный период требует применения интенсивного режима иммуносупрессии, так как именно в это время почечный трансплантат наиболее подвержен реакции отторжения. Циклоспорин А (CsA) и более новый – такролимус стали препаратами выбора начальной иммуносупрессивной терапии, включающей обычно и стероиды. В сроке от 3 до 6 месяцев после операции при стабилизации функции трансплантированной почки возникает необходимость выбора дальнейшей тактики лечения с учетом риска развития побочных эффектов иммуносупрессии. Идеальные иммуносупрессанты пока еще не открыты. В настоящее время проходят клинические испытания новые многообещающие препараты. Среди них заслуживает внимания мофетил микофенолат, об эффективности которого в ранние сроки после трансплантации говорят уже сегодня. Однако об отдаленных результатах лечения можно будет судить лишь спустя несколько лет. Поэтому при выборе режима длительной иммуносу-

прессии мы можем полагаться на уже имеющийся опыт работы со старыми, известными препаратами, такими как преднизолон (Pred), азатиоприн (Aza) и CsA. Существует несколько мнений по поводу использования указанных трех препаратов в качестве поддерживающей иммуносупрессии. На наш взгляд, выбор терапии должен обеспечить оптимальное соотношение между ее эффективностью и качеством жизни пациента – с одной стороны, и побочными эффектами и стоимостью лечения – с другой.

### Сравнение 3- и 2-компонентной иммуносупрессии

При своей эффективности 3-компонентная терапия кажется более безопасной, поэтому в большинстве центров трансплантации ее применяют при длительной иммуносупрессии. Однако в связи с токсичностью каждого из трех препаратов с самого

\* Published in: *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 844–846

\*\* Перевод И.Г. Ким

начала важно было установить большую эффективность этого режима иммуносупрессии по сравнению с другими, среди которых особого внимания заслуживала 2-компонентная терапия, включавшая CsA и Pred. С этой целью Kunz и Neumaier [1] провели мета-анализ 5 неконтролируемых исследований, в которых 3-компонентная терапия с использованием Aza в дозе 1–2 мг/кг/сут (454 пациента) сравнивалась с 2-компонентной (453 пациента).

По частоте кризов отторжения эти группы не различались. Выяснилось, что при 3-компонентном режиме реже наблюдалась недостаточность почечного трансплантата (вероятность развития 0,82), однако эти различия были незначимыми. Разница в выживаемости трансплантатов оказалась менее 20%. Достоверность этих различий выявить не удалось из-за недостаточного числа наблюдений при мета-анализе.

Таким образом, решение этого вопроса требует дальнейших исследований и продолжительных наблюдений.

### **Стратегия профилактики побочных эффектов длительного лечения CsA или Pred**

Из трех классических иммуносупрессантов CsA и Pred обладают наиболее серьезными побочными эффектами. Нефротоксичность является основным осложнением CsA, она может быть причиной терминальной хронической почечной недостаточности у нетрансплантированных больных. В свою очередь, отсутствие позитивных сдвигов в отдаленной выживаемости трансплантатов после введения в клиническую практику CsA подтверждает значимость гистопатологических изменений, которые выявляются при длительной терапии CsA. Как CsA, так и Pred играют важную роль в патогенезе посттрансплантационной гипертензии и гиперлипидемии. Последние, в частности, имеют отношение к сердечно-сосудистым заболеваниям, которые являются основной причиной заболеваемости и преждевременной смерти в изучаемой популяции.

В связи с этим заслуживает внимания стратегия, которая позволит отменить один из указанных выше препаратов.

Мы рассмотрим три варианта поддерживающей иммуносупрессии с учетом ее эффективности и побочных эффектов: Predn-Aza, CsA-монотерапия и CsA-Aza.

Вскоре после начала применения CsA стали появляться сообщения о возможности предупреждения CsA-нефротоксичности.

С этой целью через 3–6 мес. после операции пациентам, получавшим 3-компонентную терапию или Pred-CsA, отменяли CsA и переводили на Pred и Aza.

Мета-анализ 10 рандомизированных исследований показал, что после конверсии CsA у 407 больных частота отторжений оказалась выше, чем у 384 пациентов, непрерывно получавших CsA [2]. При этом различий в выживаемости больных и трансплантатов в среднем через 26 мес. после операции выявлено не было, что соответствует и результатам каждого отдельно взятого исследования.

В наших наблюдениях отмена CsA и перевод с комбинации CsA-Pred на Pred-Aza была особенно эффективна при трансплантации почки от живого HLA-и-

дентичного MLC-негативного донора. После конверсии CsA почечная недостаточность вследствие отторжения наблюдалась только у 1 из 35 пациентов.

Результаты CsA монотерапии представлены в мета-анализе, в котором контрольная группа (592 больных), получавшая стероиды, сравнивалась с группой пациентов (681 чел.), у которых Pred был отменен либо они его не получали изначально [3]. Наблюдалось сходство результатов с данными, полученными при конверсии CsA. При монотерапии также возрастала частота кризов отторжения, однако это не отражалось на выживаемости больных и трансплантатов. Длительность наблюдения составила 6–60 мес.

Следует обратить внимание на то, что в исследованиях, проведенных на большом клиническом материале при длительном сроке наблюдения, на фоне CsA-монотерапии значительно снижается выживаемость трансплантатов, которая выявляется только через 5 лет после операции [4]. При решении вопроса об отмене преднизолона у пациентов, получавших 3-компонентную терапию, необходимо убедиться в отсутствии эпизодов отторжения в анамнезе [5].

Опыт поддерживающей терапии CsA и Aza ограничен. Ретроспективный анализ, проведенный Opelz [6] на большом клиническом материале, показал, что 5-летняя выживаемость трансплантатов была выше в группе больных, получавших 3-компонентную терапию, CsA-Pred или Pred-Aza. Однако эти данные имеют тот же недостаток, что и большинство ретроспективных исследований, который заключается в необъективности отбора анализируемых данных.

Наши предварительные данные, полученные при проспективном сравнении эффективности терапии CsA-Pred и CsA-Aza через 6 месяцев после трансплантации, показали, что конверсия Pred относительно безопасна. Риск развития кризов отторжения после нее не превышает 5%.

### **Побочные эффекты**

Отмена CsA у пациентов, получавших CsA-Pred приводит к улучшению функции трансплантата и снижению артериального давления. Конверсия стероидов и переход с 3-компонентной терапии на CsA-Aza также, как и в предыдущем случае, приводит к снижению артериального давления, однако при этом она приводит к незначительному повышению уровня креатинина [5, 7]. Известно, что как Pred, так и CsA оказывают влияние на липидный обмен, однако вклад каждого из этих препаратов не вполне ясен. С целью изучения этого вопроса мы сравнили липидный профиль через 3 месяца после трансплантации у больных на CsA-монотерапии и в группе пациентов, получавших Pred в сочетании с Aza. Оказалось, что при монотерапии CsA снижается уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и повышается уровень сывороточных триглицеридов и липопротеина (а) [8]. Мы полагаем, что при терапии Pred и Aza риск гиперлипидемии ниже, чем при CsA-монотерапии. При этом следует отметить, что наши данные противоречат общему мнению, согласно которому отмена стероидов у больных, получающих CsA приводит к снижению уровня липидов сыворотки и улучшению липидного профиля.

В связи с тем, что потеря костной массы происходит главным образом в течение первых 6 месяцев лечения стероидами, необходимо выяснить имеет ли в этом аспекте какое-либо значение последующая отмена Pred. Также не изучено влияние конверсии Pred на развитие остеонекроза.

Несмотря на отсутствие работ, сравнивающих частоту онкологических осложнений при разных режимах иммуносупрессии, кажется логичным, что терапия с меньшим числом препаратов в этом отношении будет более безопасной. Высокая стоимость лечения в каком-то смысле может рассматриваться как один из нежелательных побочных эффектов. Установлено, что средства, сэкономленные в результате конверсии CsA, лишь частично покрывают расходы на лечение вызванных ею кризов отторжения [7, 9]. Тем не менее, отмена CsA и переход к комбинации Pred и Aza может рассматриваться как более экономичный подход к лечению. При оценке различных режимов иммуносупрессии учитываются как их эффективность, так и побочные действия, а также влияние на качество жизни пациентов. В частности это касается и обсуждаемой темы, так как главной задачей трансплантации почки является повышение качества жизни больных с терминальной ХПН. Мы установили, что при успешной отмене стероидов может повыситься степень психо-социального благополучия пациентов [10].

### Заключение

Представленные выше результаты позволяют сделать несколько заключений и дать ряд рекомендаций, которые могут быть использованы в повседневной практике. Следует подчеркнуть, что в этих обобщающих выводах отдается должное индивидуальным особенностям пациентов. Кроме того, в них неизбежно отражается личная интерпретация данных. В целом мы считаем, что нет причин для использования 3-компонентной терапии для длительной иммуносупрессии. Более того, отмена CsA или Pred после достижения стабилизации функции трансплантата на фоне 2-компонентной терапии может быть безопасной и не отражается на средних сроках выживаемости трансплантатов. Вместе с тем, реакция отторжения, возникающая после конверсии как Pred, так и CsA, могут негативно влиять на выживаемость трансплантатов в поздние сроки. По сравнению с CsA-монотерапией лечение Pred и Aza имеет ряд преимуществ в виде лучшей функции трансплантата, более благоприятного уровня сывороточных липидов и липопротеинов, а также более низкой стоимости лечения. На сегодняшний день в пользу CsA-моноте-

рапии говорят лишь данные о более высокой степени психо-социального благополучия пациентов.

В настоящее время комбинации CsA-Pred и Pred-Aza являются основными схемами поддерживающей иммуносупрессии. На выбор того или иного режима могут влиять иммунологические характеристики больного, а также факторы риска поздних осложнений иммуносупрессии. Pred в сочетании с Aza рекомендуется для длительной иммуносупрессии при трансплантации почки от HLA-идентичного родственного донора. В ряде случаев, например при выраженном остеопорозе, предпочтительнее перевод больного с комбинации CsA-Pred на комбинацию CsA-Aza. Введение в практику новых иммуносупрессивных препаратов, таких как мофетил микофенолат, позволяет разнообразить варианты лечения. Таким образом, в дальнейших исследованиях, при оценке поддерживающей терапии должны учитываться как эффективность и стоимость иммуносупрессии, так и ее влияние на качество жизни реципиентов.

### Литература

1. *Kunz R, Neumayer HH.* Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation: a meta-analysis. *Transplantation* 1997; 63: 386–92.
2. *Kasiske BL, Heim-Duboy K, Ma JZ.* Elective cyclosporine withdrawal after renal transplantation. A meta-analysis. *JAMA* 1993; 269: 395–400.
3. *Hricik DE, O'Toole MA, Schulak JA, Herson J.* Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 4: 1300–1305.
4. *Sinclair NR.* Low-dose steroid therapy in cyclosporine-treated renal transplant recipients with well-functioning grafts. The Canadian Multicenter Transplant Study Group. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 645–657.
5. *Ratcliffe PJ, Dudley CRK, Higgins RM, Firth JD, Smith B, Morris PJ.* Randomised controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression. *Lancet* 1996; 348: 643–648.
6. *Opelz G.* Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 1994;58: 443–446.
7. *Hilbrands LB, Hoitsma AJ, Koene RAP.* Randomized, prospective trial of cyclosporine monotherapy versus Azathioprine-Prednisone from three months after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1038–1046.
8. *Hilbrands LB, Demacker PHM, Hoitsma AJ, Stalenboef AFH, Koene RAP.* The effects of cyclosporine and Prednisone on serum lipid and (apo)lipoprotein levels in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2073–2081.
9. *Hollander AAMJ, van-Saase JLCM, Kootte AM.* et al. Beneficial effects of conversion from cyclosporin to Azathioprine after kidney transplantation. *Lancet* 1995; 345: 610–614.
10. *Hilbrands LB, Hoitsma AJ, Koene RAP.* The effect of immunosuppressive drugs on quality of life after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1263–1270.