

Влияние режима поддерживающей иммуносупрессивной терапии на отдаленные результаты трансплантации почки

И.Г. Ким, Е.С. Столяревич, Л.Ю. Артюхина, Н.Ф. Фролова, Н.Д. Федорова, Н.А. Томилина

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени акад. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России; Городская клиническая больница № 52, г. Москва

The influence of maintaining immunosuppressive regimen on late results of kidney transplantation

**I.G. Kim, E.S. Stolyarevich, L.Yu. Artuhina, N.F. Frolova, N.D. Fedorova, N.A. Tomilina
V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs;
Moscow City hospital № 52**

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессия, выживаемость почечных трансплантатов.

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ эффективности иммуносупрессии при использовании разных ингибиторов кальциневрина после трансплантации почки. Проанализированы материалы наблюдений 545 реципиентов почечного трансплантата, которые были прооперированы в период с 01.01.2007 г. по 31.12.2009 г. В зависимости от вида применяемого ингибитора кальциневрина больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 354 пациента (мужчины – 59%) в возрасте $40,5 \pm 12,5$ года, у которых базовым иммуносупрессантом был циклоспорин (СуА). Во 2-ю группу были включены реципиенты в возрасте $38,8 \pm 12,2$ года ($n = 191$, мужчины – 59,5%), получавшие такролимус (Тас). Пациенты, которые в ходе исследования были переведены с СуА на Тас по поводу отторжения либо с Тас на СуА в связи с инфекциями, исключались из исследования с момента конверсии. Сроки наблюдения составили в среднем $18,3 \pm 11,3$ мес. (от 1 до 42 мес.).

Эффективность режима иммуносупрессивной терапии оценивали по 3-летней выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов, а также по частоте кризов отторжения за этот период и функции почечного трансплантата к концу наблюдения. Кроме того, в сравниваемых группах был проведен анализ частоты тяжелых инфекционных осложнений, посттрансплантационного сахарного диабета, гиперлипидемии, частоты и выраженности артериальной гипертензии и протеинурии. Кризы отторжения диагностировали на основании клинико-лабораторных данных, подтвержденных во всех случаях морфологически.

Выживаемость реципиентов через 3 года после трансплантации составила 95,3% в 1-й группе больных, получавших СуА, и 89,9% во 2-й группе, в которой базовым компонентом ИСТ был Тас ($p < 0,12$), выживаемость трансплантатов в эти же сроки составила 94,3 и 91,7% соответственно ($p < 0,6$). Ранние кризы отторжения в сравниваемых группах развивались с одинаковой частотой: 15,5% в 1-й группе и 16,2% во 2-й группе ($p < 0,46$), в то время как позднее отторжение выявлялось чаще у пациентов 1-й группы, получавших СуА: 5,4% против 2,4% во 2-й группе ($p < 0,049$). Точно так же не различались функция почечного трансплантата к концу наблюдения и протеинурия. Средний уровень креатинина в плазме крови в группе 1 и группе 2 составил соответственно $0,139 \pm 0,04$ и $0,137 \pm 0,01$ ммоль/л, а протеинурия – $0,31 \pm 0,032$ и $0,33 \pm 0,06$ г/сут.

Тяжелые инфекционные осложнения, среди которых наиболее частыми были микст-пневмонии, в сравниваемых группах также наблюдались с одинаковой частотой: у 29,1% больных 1-й группы и у 31,8% пациентов 2-й группы ($p < 0,32$). В то же время риск инфекционной летальности оказался выше в группе больных, получавших в качестве базового иммуносупрессанта Тас: 5,8 против 1,0 в группе 1 ($p < 0,039$). Посттрансплантационный диабет в условиях терапии Тас развивался чаще, чем у пациентов, получавших терапию СуА: 31 и 20% соответственно ($p < 0,016$). Повышение артериального давления после ТП наблюдалось достоверно чаще в группе 1 на фоне поддерживающей терапии СуА (28% против 20% в группе 2, $p < 0,035$). Точно так же в 1-й группе была выше доля больных, нуждавшихся в 2- и 3-компонентной гипотензивной терапии. Применение СуА сопровождалось не только более значимой артериальной гипертензией, но и было причиной более выраженной в сравнении с Тас гиперхолестеринемией. Уровень холестерина крови в группах сравнения составил соответственно: $6,02 \pm 1,27$ и $5,4 \pm 1,3$ ммоль/л, $p < 0,0001$.

Адрес для переписки: Москва, ул. Щукинская, д. 1, ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени акад. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России

Телефон: 8-499-196-19-73. Ким Ирина Геннадьевна

E-mail: kig21@rambler.ru

Применение Тас позволило безопасно уменьшить дозу преднизолона к 6 мес. после операции до $8,6 \pm 3,36$ мг/сут против $10,28 \pm 2,31$ мг/сут в СуА-группе ($p < 0,0001$) и к 12 мес. до $5,9 \pm 2,8$ мг/сут против $7,31 \pm 2$ мг/сут соответственно ($p < 0,0001$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о схожей эффективности поддерживающей иммуносупрессивной терапии на основе циклоспорина и такролимуса. Выживаемость больных и почечных трансплантатов, так же как и частота кризов отторжения, инфекционных осложнений и протеинурия оказались сопоставимы при использовании обоих ингибиторов кальциневрина. Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия выявлялись чаще и были более выражены в условиях терапии циклоспорином, в то время как вероятность гликемических нарушений оказалась выше на фоне лечения такролимусом.

The aim of this study was to compare the efficacy of different calcineurin inhibitors after kidney transplantation. Data of 545 recipients transplanted between years 2007 and 2009 were analyzed. The patients were divided into 2 groups according to received therapy. Patients of the 1st group ($n = 354$, males 59%) received cyclosporine, the 2nd group recipients ($n = 191$, males 59,5%) were given tacrolimus. Three-year patients and graft survival, the incidence of acute rejection and renal function were compared. The frequency of infections, post-transplant diabetes, arterial hypertension, hyperlipidemia and proteinuria were also studied. Acute rejection episodes were characterized by a decline in kidney function accompanied by well-established diagnostic features on kidney allograft biopsy.

Three-year patients survival was 95,3% in group 1 and 89,9% in group 2 ($p < 0,12$), grafts survival was 94,3 and 91,7% ($p < 0,6$). Acute rejection episodes within 3 months after transplantation were similar: 15,5% in the 1st group and 16,2% in the 2nd group ($p < 0,46$), after 3 months they were more often in 1st group: 5,4% vs 2,4% ($p < 0,049$). Renal function and proteinuria were similar in compare groups. Mean serum creatinine level was $0,139 \pm 0,04$ and $0,137 \pm 0,01$ mM and proteinuria was $0,31 \pm 0,032$ and $0,33 \pm 0,06$ g/day in groups 1 and 2, respectively.

The rate of infections in the groups were similar: 29,1% vs 31,8%, respectively ($p < 0,32$). However the risk of death from infectious was higher in patients who received tacrolimus: 5,8 vs 1,0, respectively ($p < 0,039$). Post-transplant diabetes mellitus was more often found in group 2: 31 and 20%, respectively ($p < 0,016$). Arterial hypertension and hyperlipidemia were found more often in group 1.

Our results gave evidence for similar efficacy of cyclosporine and tacrolimus. There are no differences in patient and graft survival, graft function, incidences of acute rejection, infections and proteinuria. There is evidence that arterial hypertension and hyperlipidemia are higher with cyclosporine vs. tacrolimus, there are also evidences that post-transplant diabetes mellitus is more common on tacrolimus than cyclosporine.

Key words: kidney transplantation, immunosuppression, grafts survival.

Прогресс последних трех десятилетий в трансплантологии связан с разработкой и введением в клиническую практику новых эффективных иммуносупрессивных препаратов, а также с совершенствованием режимов иммуносупрессии. Одним из ключевых факторов, определивших развитие этой области медицины, явилось широкое внедрение в 80-е годы в практику нефротрансплантологии ингибитора кальциневрина – циклоспорина, который в комбинации с кортикостероидами и азатиоприном позволил снизить частоту ранних кризов отторжения почечных трансплантатов с 50–60 до 40–30% и повысить их выживаемость через 5 лет после операции почти до 70% [18, 34, 36]. Дальнейшему улучшению результатов трансплантации почки (ТП) способствовало включение в режимы иммуносупрессии препаратов микофеноловой кислоты [10, 24]. Еще более мощной оказалась комбинация микофенолатов с появившимся позднее новым ингибитором кальциневрина – такролимусом, в условиях которой в течение первого года после операции частота кризов отторжения снизилась до 23–15% [2, 5, 18, 28, 30, 32].

В поисках оптимизации режимов иммуносупрессии в последние годы проводятся многочисленные исследования по оценке эффективности разных ингибиторов кальциневрина (циклоспорина и такролимуса) в сочетании с кортикостероидами и другими группами иммуносупрессантов, причем результаты таких исследований нередко оказываются противоречивыми, демонстрируя преимущество того либо другого ингибитора кальциневрина. Так, в исследованиях T. Gonwa и соавт. [9], G.J. Murphy и соавт. [22], T. Webster и соавт. [34] получены свидетельства о большей эффективности такролимуса (Тас) в сравнении с циклоспорином (СуА).

По данным последней группы авторов, выживаемость почечных трансплантатов в условиях поддерживающей иммуносупрессии Тас в сравнении с СуА через 6 мес. и через 3 года после ТП оказалась выше на 44 и на 29% соответственно. С другой стороны, S. Bunnapradist et al. [4] показали, что отдаленные результаты трансплантации почки от живых доноров были выше в группе больных на поддерживающей СуА-терапии. В свою очередь, Opelz и соавт. [24] на большом клиническом материале, включавшем более 51 300 наблюдений, проанализировав исходы ТП у пациентов, получавших циклоспорин и такролимус, не выявили достоверных различий в сравниваемых группах. Выживаемость почечных трансплантатов в обеих группах чуть превышала 75%. Подобные же выводы сделали M. Pascual и соавт. [25] в результате анализа 3-летней выживаемости трансплантатов. Помимо отдаленных результатов ТП и частоты отторжения, в литературе сравниваются и побочные эффекты ингибиторов кальциневрина, среди которых особое внимание уделяется гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии, посттрансплантационному сахарному диабету (ПТСД) и инфекциям [5, 13, 17, 28, 32, 34, 35].

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ эффективности иммуносупрессии при использовании разных ингибиторов кальциневрина после трансплантации почки.

Материалы и методы

В исследование включены материалы наблюдений 545 реципиентов почечного трансплантата, которые были прооперированы в период с 01.01.2007 г. по

31.12.2009 г. Подавляющее большинство пациентов (96%) получали 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую ингибиторы кальциневрина, препараты микофеноловой кислоты или азатиоприн и стероиды. 19 (4,4%) пациентам микофенолаты были заменены на азатиоприн из-за плохой переносимости. В зависимости от вида применяемого ингибитора кальциневрина больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 354 пациента (мужчины – 59%) в возрасте $40,5 \pm 12,5$ года, у которых базовым иммуносупрессантом был циклоспорин. Во 2-ю группу были включены реципиенты в возрасте $38,8 \pm 12,2$ года ($n = 191$, мужчины – 59,5%), получавшие такролимус. Пациенты, которые в ходе исследования были переведены с СуА на Тас по поводу отторжения либо с Тас на СуА в связи с инфекциями, исключались из исследования с момента конверсии.

Эффективность режима иммуносупрессивной терапии оценивали по 3-летней выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов, а также по частоте кризов отторжения за этот период и функции почечного трансплантата. Кроме того, в сравниваемых группах был проведен анализ частоты тяжелых инфекционных осложнений, посттрансплантационного диабета, гиперлипидемии, частоты и выраженности артериальной гипертензии и протеинурии.

Кризисы отторжения констатировали на основании клинико-лабораторных данных и во всех случаях подтверждали морфологически. В зависимости от сроков их возникновения выделяли ранние и поздние кризисы отторжения. Ранними считали кризисы, развивавшиеся в первые 3 мес. после трансплантации, поздними – кризисы отторжения, возникавшие в более отдаленные сроки после операции. Функцию почечного трансплантата оценивали по уровню креатинина в плазме крови. «Почечную смерть» констатировали при повышении креатинина в плазме крови более 0,55 ммоль/л. При анализе выживаемости почечных трансплантатов умершие с функционирующим трансплантатом рассматривались как выбывшие из наблюдения. Сроки наблюдения составили в среднем $18,3 \pm 11,3$ мес. (от 1 до 42 мес.).

При статистической обработке данных использовался пакет программ SPSS (13-я версия).

Результаты исследования

Выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов в сравниваемых группах не различалась. Выживаемость больных через 3 года после операции составила 98,6% в 1-й группе больных, получавших СуА, и 97,1% во 2-й группе, базовым иммуносупрессантом которой был Тас ($p < 0,5$), а выживаемость трансплантатов в эти же сроки – 98 и 94% соответственно ($p < 0,23$) (рис. 1 и 2).

Ранние кризисы отторжения (в течение первых 3 мес.) развивались с одинаковой частотой в сравниваемых группах: у 55 (15,5%) больных в 1-й группе (СуА) и у 31 (16,2%) реципиента во 2-й группе (Тас), $p < 0,46$ (рис. 3). Вместе с тем поздние кризисы отторжения выявлялись чаще у пациентов 1-й группы, получавших СуА – у 19 (5,4%) больных против 4 (2,4%) во 2-й группе, $p < 0,049$ (рис. 4). 25 из 74 (33,7%) больных 1-й группы в связи с отторжением были переведены с СуА на Тас.

Тяжелые инфекционные осложнения, среди которых наиболее частыми были микст-пневмонии, в

сравниваемых группах также наблюдались с одинаковой частотой: у 29,1% больных 1-й группы и у 31,8% пациентов 2-й группы ($p < 0,32$). В то же время риск инфекционной летальности оказался выше в группе больных, получавших в качестве базового иммуносупрессанта Тас: 5,8 против 1,0 в группе 1 ($p < 0,039$).

У 3 пациентов в связи с непрерывно рецидивирующими инфекционными заболеваниями была выполнена успешная конверсия с Тас на СуА, способствовавшая в дальнейшем отчетливому регрессу инфекционных осложнений.

Другим серьезным осложнением иммуносупрессии был посттрансплантационный диабет, который в условиях терапии Тас развивался чаще, чем у пациентов, получавших поддерживающую терапию СуА: 31 и 20% соответственно ($p < 0,016$) (рис. 5).

Два пациента с трудно контролируемой гипергликемией были переведены с такролимуса на циклоспорин в раннем послеоперационном периоде (до 1 мес. после ТП). В остальных случаях адекватное уменьшение

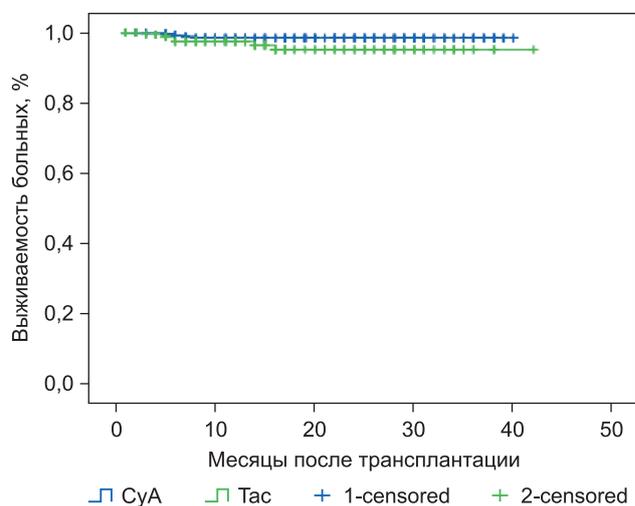


Рис. 1. Трехлетняя выживаемость реципиентов почечного трансплантата: 1-я гр. – СуА ($n = 295$) – 98,6%, 2-я гр. – Тас ($n = 185$) – 97,1%

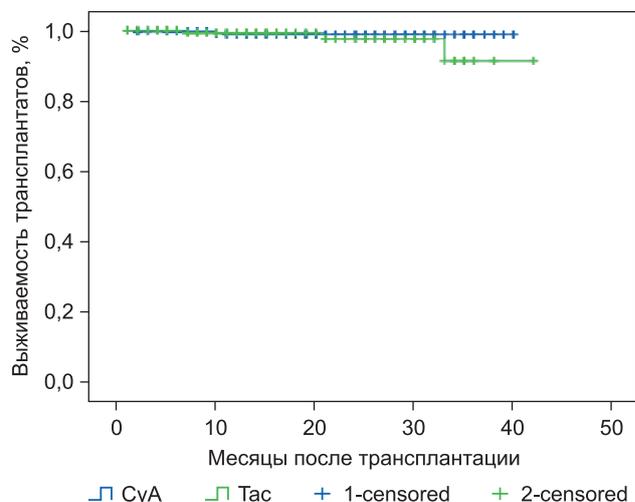


Рис. 2. Трехлетняя выживаемость почечных трансплантатов: 1-я гр. (СуА, $n = 295$) – 98%, 2-я гр. (Тас, $n = 185$) – 94%

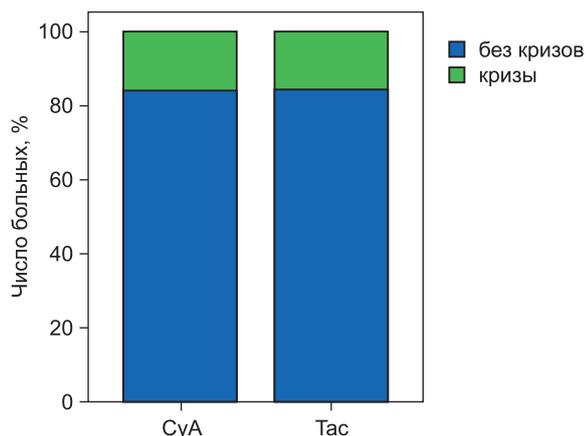


Рис. 3. Частота ранних кризов отторжения:
1-я гр. (СуА) – 15,5%,
2-я гр. (Тас) – 16,2% (p < 0,46)

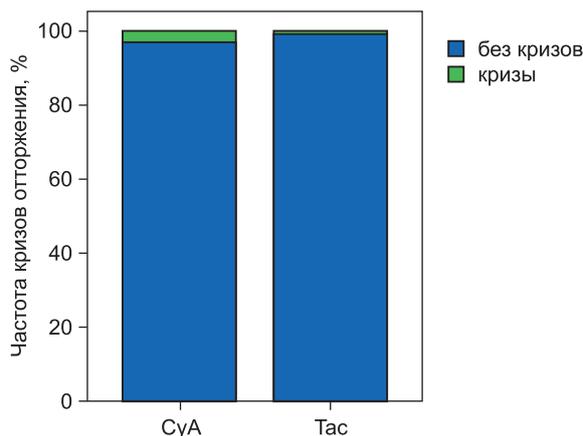


Рис. 4. Частота поздних кризов отторжения:
1-я гр. (СуА) – 5,4%,
2-я гр. (Тас) – 2,4% (p < 0,049)

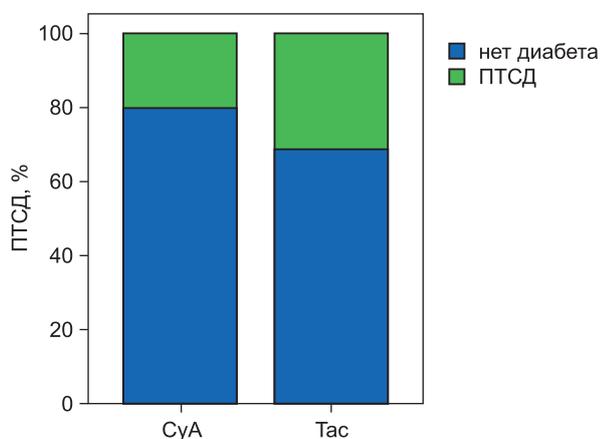


Рис. 5. Частота ПТСД:
СуА-гр. (n = 340) – 20%,
Тас-гр. (n = 182) – 31%, p < 0,016

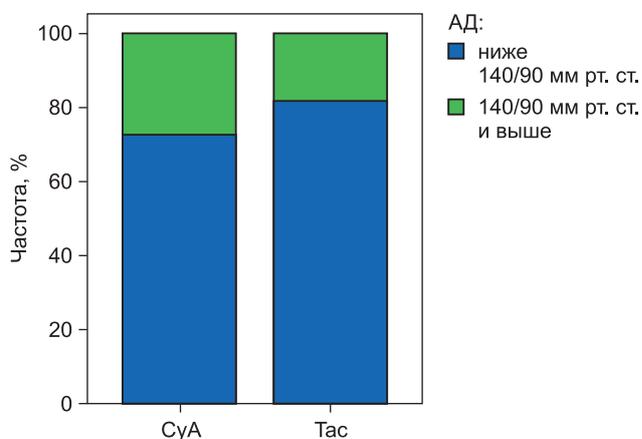


Рис. 6. Частота артериальной гипертензии у реципиентов почечного трансплантата:
СуА-гр. (n = 340) – 27,6%,
Тас-гр. (n = 182) – 18,1%, p < 0,018

дозировки такролимуса в сочетании со снижением дозы / отменой стероидов и/или назначением сахароснижающих препаратов позволяло компенсировать гликемические нарушения.

Повышение артериального давления после ТП наблюдалась достоверно чаще в группе 1 на фоне поддерживающей терапии СуА (28% против 20% в группе 2, p < 0,035). Точно так же в 1-й группе была выше доля больных, получавших 2-, 3- и 4-компонентную гипотензивную терапию (рис. 6 и 7).

Применение СуА сопровождалось не только более значимой артериальной гипертензией, но и было причиной более выраженной в сравнении с Тас гиперхолестеринемией. Уровень холестерина крови в группах сравнения составил соответственно 6,02 ± 1,27 и 5,4 ± 1,3 ммоль/л, p < 0,0001 (рис. 8).

В сравнении с СуА применение Тас в комбинированной терапии позволило безопасно уменьшить поддерживающую дозу преднизолона, которая к 6 мес. после операции снижалась до 10,28 ± 2,31 мг/сут в СуА-группе и до 8,6 ± 3,36 мг/сут в Тас-группе (p < 0,0001), а к 12 мес. составила 7,31 ± 2 и 5,9 ± 2,8 мг/сут соответственно (p < 0,0001) (рис. 9).

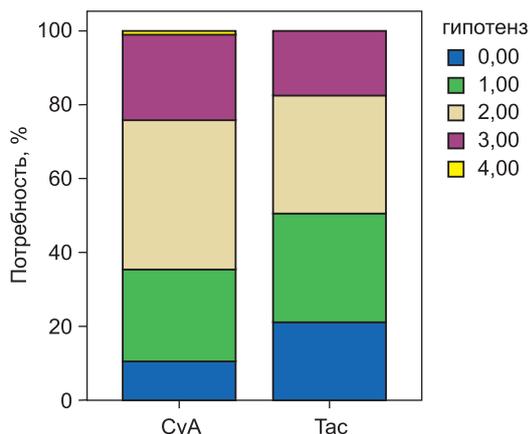


Рис. 7. Потребность в гипотензивных препаратах в условиях разных ингибиторов кальциеврина
(СуА-гр.: без гипотензивных – 10,7%,
1 препарат – 24,7%, 2 препарата – 40,5%,
3 препарата – 23,3%, 4 препарата – 0,9%.
Тас-гр.: без гипотензивных – 21,1%;
1 препарат – 29,5%, 2 препарата – 31,9%,
3 препарата – 17,5%, 4 препарата – 0)

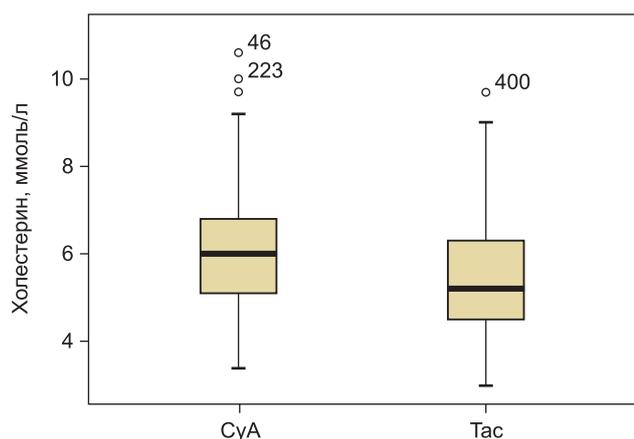


Рис. 8. Влияние ингибиторов кальциневрина на уровень холестерина крови: уровень холестерина в СуА-гр. $6,02 \pm 1,27$ ммоль/л, в Тас-гр. $5,4 \pm 1,3$ ммоль/л, $p < 0,0001$

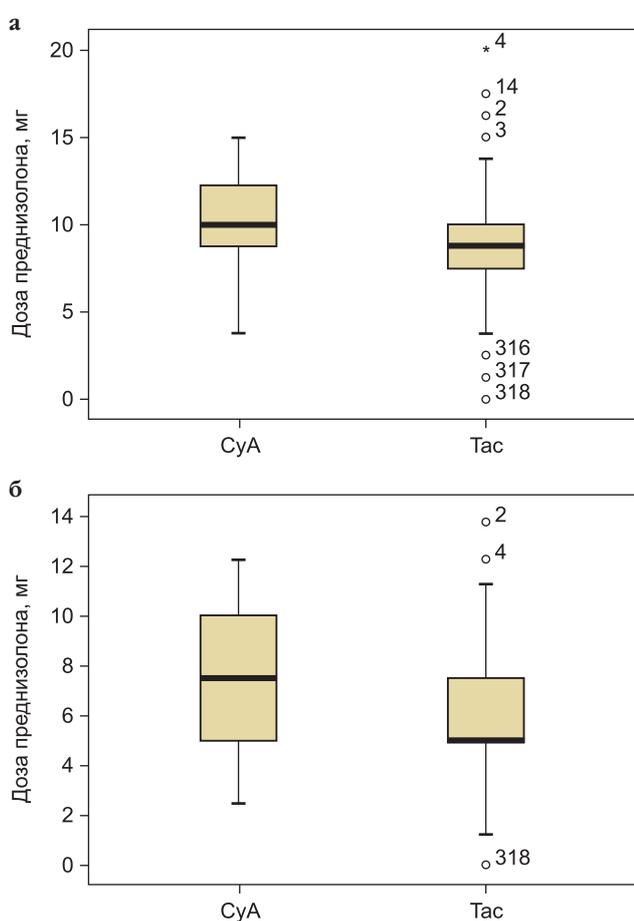


Рис. 9. Поддерживающая доза преднизолона: а) к 6 мес. после ТП: СуА-гр. $10,28 \pm 2,31$ мг/сут против Тас-гр. $8,6 \pm 3,36$ мг/сут ($p < 0,0001$); б) к 12 мес. после ТП: СуА-гр. $7,31 \pm 2$ мг/сут против Тас-гр. $5,9 \pm 2,8$ мг/сут ($p < 0,0001$)

Функция почечного трансплантата и протеинурия в сравниваемых группах не различались. Средний уровень креатинина в плазме крови в группе 1 и группе 2 составил соответственно $0,139 \pm 0,04$ и $0,137 \pm 0,01$ ммоль/л, а протеинурия – $0,31 \pm 0,032$ и $0,33 \pm 0,06$ г/сут.

Обсуждение

В подавляющем большинстве современных режимов иммуносупрессии одним из обязательных компонентов терапии являются ингибиторы кальциневрина (циклоsporин либо такролимус), которые в сочетании с кортикостероидами и микофенолатами обеспечивают наиболее эффективную профилактику кризов отторжения, особенно ранних [2, 5, 16, 18, 30]. Вместе с тем данные о частоте кризов отторжения в условиях СуА и Тас противоречивы. В исследовании J.D. Pirsch и соавт. [26] кризы отторжения в течение 1 года после ТП выявлялись чаще у пациентов СуА-группы (46,4% против 30,7%, $p < 0,001$), в том числе средне-тяжелые и тяжелые кризы (10,8% против 26,5% соответственно). Схожие результаты получены в когорте афро-американских пациентов: 47,9% в группе СуА против 23,2% в группе Тас, $p < 0,012$ [23].

В то же время в работах других авторов [11, 16, 24] различий по частоте отторжения в сравниваемых группах не выявилось. Так, по данным D. Kaplan et al. [16], в течение первых 12 мес. после ТП кризы отторжения констатировались с одинаковой частотой в группах СуА и Тас (21,5 и 21,9% соответственно). Результаты, полученные в нашем исследовании, принципиально не отличаются от данных других авторов. У наблюдавшихся нами пациентов ранние кризы отторжения выявлялись с одинаковой частотой (у 15,5% в СуА-группе и 16,2% в Тас-группе), но поздние возникали достоверно чаще в условиях СуА-терапии (5,4 и 2,4% соответственно, $p < 0,049$).

Мнения разных авторов по поводу влияния СуА и Тас на отдаленные результаты трансплантации почки также противоречивы. В ряде исследований 1-летней, 3- и 5-летняя выживаемость трансплантатов была выше в Тас-группе [3, 32, 33]. С этими результатами согласуются и данные, полученные в популяции афро-американских реципиентов [6], у которых через 1 и 5 лет после ТП выживаемость трансплантатов на поддерживающей терапии Тас составила 89 и 79%, а в группе больных, получавших циклоsporин – соответственно 85 и 60% ($p = 0,006$). По данным Европейского многоцентрового исследования, ожидаемый период полужизни достигает 15,8 года в группе Тас и составляет лишь 10,8 года в СуА-группе [21].

С другой стороны, в отдельных исследованиях [11, 24, 26], выполненных на большом клиническом материале, результаты ТП через 1 год и 5 лет после операции на фоне поддерживающей терапии разными ингибиторами кальциневрина были сопоставимыми, хотя уровень креатинина в плазме крови и оказывался ниже в группе Тас [31, 33].

Особый интерес среди этих работ представляет исследование В. Kaplan и соавт. [16] которые проанализировали 5-летние результаты трансплантации парных почек от одного донора, одна из которых пересаживалась реципиенту с базисной СуА иммуносупрессией, а вторая – реципиенту, получавшему в качестве поддерживающей терапии Тас. Выживаемость пациентов и почечных трансплантатов через 5 лет после операции в сравниваемых группах не различались, однако функция почечного трансплантата в течение всего периода наблюдения была выше в группе Тас. В нашем наблюдении

эффективность ТП в условиях разных ингибиторов кальциневрина также оказалась сопоставимой. Выживаемость реципиентов через 3 года после операции в группах СуА и Тас составила 98,6 и 97,1% ($p < 0,5$), а выживаемость трансплантатов в эти же сроки – 98 и 94% соответственно ($p < 0,23$). При этом функция почечного трансплантата в отличие от приведенных выше данных у наших пациентов не различалась. Кроме того, мы подтвердили результаты других исследований [15, 19, 20, 33], согласно которым СуА в сравнении с Тас вызывает более выраженную гиперхолестеринемию и артериальную гипертензию. Так же, как и в многоцентровых американском [15] и европейском рандомизированных исследованиях [20], в наших наблюдениях частота артериальной гипертензии ($p < 0,035$) и потребность в гипотензивной терапии, а также средний уровень холестерина ($5,4 \pm 1,3$ ммоль/л против $6,02 \pm 1,27$ ммоль/л, $p < 0,0001$) оказались выше в группе СуА.

Еще одним серьезным осложнением иммуносупрессии, по общему признанию, является посттрансплантационный сахарный диабет, который наряду с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, инфекциями и др. относится к наиболее значимым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, во многом определяющих отдаленный прогноз трансплантации почки. Сведения о распространенности ПТСД при сравнении терапии СуА и Тас в современных публикациях противоречивы. В исследованиях одних авторов демонстрируется отчетливый диабетогенный эффект Тас [31, 32], и наши результаты согласуются с этими данными: частота ПТСД в группе Тас составила 31% против 20% в СуА-группе, $p < 0,016$. С другой стороны, Н. Екберг и соавт. и К.И. Хардингер и соавт. [5, 11] не выявили различий в частоте возникновения ПТСД в сравниваемых группах. Одним из объяснений подобных разногласий может быть разный подход к применению кортикостероидов в поддерживающей иммуносупрессии, который свидетельствует о том, что при исключении стероидов вероятность диабета минимизируется даже на фоне лечения Тас.

Таким образом, результаты исследований продемонстрировали сопоставимую эффективность поддерживающей иммуносупрессии на основе ciclosporina и tacrolimus, свидетельством которой явились практически одинаковая 3-летняя выживаемость больных и почечных трансплантатов, а также функция трансплантата к концу периода наблюдения. Частота кризов отторжения в сравниваемых группах в целом тоже не различалась, однако все же следует отметить достоверное снижение позднего острого отторжения в условиях лечения такролимусом на фоне применения более низких дозировок кортикостероидов. Частота инфекционных осложнений и уровень протеинурии также были сопоставимы при использовании обоих ингибиторов кальциневрина. Вместе с тем артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия оказались более выражены в группе реципиентов, получавших ciclosporin, а посттрансплантационный диабет развивался чаще на фоне лечения такролимусом.

С учетом полученных данных при выборе ингибиторов кальциневрина в качестве поддерживающей иммуносупрессии предпочтение такролимусу может быть отдано при лечении реципиентов с повышенным

иммунологическим риском, риском сердечно-сосудистых заболеваний и осложнениями стероидной терапии. Пациентам с риском диабета и инфекционных осложнений после трансплантации почки целесообразнее применение ciclosporina.

Литература

1. Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation // *Pediatr. Nephrol.* 2002. Vol. 17. P. 141–149.
2. Boots JM, van Duijnboven EM, Christiaans M, Nieman FH, van Suylen RJ, van Hooff JP. Single-center experience with tacrolimus versus cyclosporine-neoral in renal transplant recipients // *Transpl. Int.* 2001. Vol. 14. P. 370–383.
3. Bresnaban BA, Cherikh WS, Cheng Y. et al. Short-term benefit of tacrolimus versus cyclosporine therapy after renal transplantation: an analysis of UNOS/OPTN database // *Am. J. Transplant.* 2003 (suppl. 5). P. 462.
4. Bumapradist S, Dasvani A, Talemoto S. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids // *Transplantation.* 2003. Vol. 76. P. 10–15.
5. Ekberg A, Tedesco-Silva H, Demirbas A. et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 2562.
6. Foster CE, Philosophie B, Schweitzer EJ. et al. A decade of experience with renal transplantation in African-Americans // *Ann. Surg.* 2002. Vol. 236. P. 794.
7. Gjertson DW, Cecka JM, Terasaki PI. The relative effects of FK506 and cyclosporine on short- and long-term kidney graft survival // *Transplantation.* 1995. Vol. 60. P. 1384–1388.
8. Goldfarb-Rumyantzev AS, Smith L, Shibab FS. et al. Role of maintenance immunosuppressive regimen in kidney transplant outcome // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 1. P. 563.
9. Gonwa T, Johnson C, Absan N. et al. Randomized trial of tacrolimus – mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine – mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: Results at three years // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. P. 2048–2053.
10. Halloran P, Matheu T, Tomlanovich S. et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. A pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups // *Transplantation.* 1997. Vol. 63. P. 39.
11. Hardinger KI, Bolul DI, Schnitzler MA. et al. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial in renal transplant recipients // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. P. 41.
12. Haribaran S, Johnson CP, Bresnaban BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996 // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 605–612.
13. Heisel O, Heisel R, Balsbaw R. et al. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4. P. 1.
14. Irish W, Sherrill B, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler M. Three-year post-transplant graft survival in renal-transplant patients with graft function at 6 months receiving tacrolimus or cyclosporine microemulsion within a triple-drug regimen // *Transplantation.* 2003. Vol. 76. P. 1686–1690.
15. Jensik SC. For the FK506 Kidney Transplant Study Group. Tacrolimus (FK506) in kidney transplantation: three-year survival results of the U.S. multicenter, randomized comparative trial // *Transplant. Proc.* 1998. Vol. 30. P. 1216.
16. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche H-U. Long-term graft survival with Neoral and Tacrolimus: A paired kidney analysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 2980–2984.
17. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D. et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3. P. 178.
18. Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D. et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 968–973.
19. Lichtenberg G, Hene RJ, Blankstijn PJ. et al. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporine A versus tacrolimus // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 368.

20. *Margreiter R.* For the European Tacrolimus versus Cyclosporine Microemulsion Renal Transplant Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in renal transplantation: a randomized multicenter study // *Lancet*. 2002. Vol. 359. P. 741.
21. *Mayer AD.* Chronic rejection and graft half-life: five-year follow up of the European tacrolimus multicenter study // *Transplant. Proc.* 1998. Vol. 34. P. 1491.
22. *Murphy G.J., Waller J.R., Sandford R.S., Furness P.N., Nicholson M.L.* Randomized clinical trial of the effect of microemulsion cyclosporin and tacrolimus on renal allograft fibrosis // *Br. J. Surg.* 2003. Vol. 90. P. 680–686.
23. *Neylan J.F.* For the FK 506 Kidney Transplant Study Group. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine // *Transplantation*. 1998. Vol. 65. P. 515.
24. *Opelz G. and Döbler B.* For the Collaborative Transplant Study. Influence of Immunosuppressive Regimens on Graft Survival and Secondary Outcomes After Kidney Transplantation // *Transplantation*. 2009. Vol. 87. P. 795–802.
25. *Pascual M., Therwath T., Kawai T., Tolkoﬀ-Rubin N., Cosimi B.* Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 580–590.
26. *Pirsch J.D., Miller J., Deierhoi M.H., Vincenti F., Filo R.S.* A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group // *Transplantation*. 1997. Vol. 63. P. 977–983.
27. *Shapiro R., Jordan M.L., Scantlebury V. et al.* A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients // *Transplantation*. 1999. Vol. 67. P. 411–415.
28. *Silva H.T., Yang H.C., Abouljoud M. et al.* One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in *de novo* kidney transplant recipients // *Am. J. Transplant.* 2007. Vol. 7. P. 595.
29. *Sollinger H.W.* Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group // *Transplantation*. 1995. Vol. 60. P. 225–232.
30. *Trompeter R., Filler G., Webb N.J. et al.* Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in renal transplantation // *Pediatr. Nephrol.* 2002. Vol. 17. P. 141.
31. *Vincenti F.* Decade of progress in kidney transplantation. // *Transplantation*. 2004. Vol. 77. P. 552.
32. *Vincenti F., Friman S., Scheuermann E. et al.* Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus // *Am. J. Transplant.* 2007. Vol. 7. P. 1506.
33. *Waid T.H.* Prograf as secondary intervention versus continuation of cyclosporine in patients at risk for chronic renal allograft failure (CRAF) results in improved renal function, decreased CV risk, and no increased risk for diabetes // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3 (Suppl 5). P. 436.
34. *Webster A.C., Woodroffe R.C., Taylor R.S. et al.* Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomised trial data // *BMJ*. 2005. Vol. 331. P. 810.
35. *Woodward R.S., Schnitzler M.A., Baty J. et al.* Incidence and cost of new recipients // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3. P. 590.
36. *Woodward R.S., Kutinova A., Schnitzler M.A. et al.* Renal graft survival and calcineurin inhibitor // *Transplantation*. 2005. Vol. 80. P. 629.

Дата получения статьи: 19.09.11
Дата принятия к печати: 13.11.11