

PARTIAL OR COMPLETE CYCLOSPORINE WITHDRAWAL CONVOYED WITH MMF
ADMINISTRATION IN KIDNEY ALLOGRAFT RECIPIENTS

National Research Center Of Surgery, Russian Academy Of Medical Sciences
M.M.Kaabak, J. I Kurakina.

ЧАСТИЧНАЯ ИЛИ ПОЛНАЯ ОТМЕНА ЦИКЛОСПОРИНА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ НА ФОНЕ НАЗНАЧЕНИЯ ММФ

Российский научный центр хирургии Российской академии медицинских наук.
М.М.Каабак, Ж.И.Куракина.

Ключевые слова: хроническая трансплантационная нефропатия,
циклоспорин, Селл-Септ.

РЕЗЮМЕ

У 20 реципиентов почечных аллотрансплантатов было осуществлено постепенное снижение дозы циклоспорина ниже терапевтического диапазона на фоне назначения ММФ. Всем больным перед началом отмены циклоспорина выполнялась пункционная биопсия трансплантата, которая у шести больных выявила отсутствие патологии, у остальных – разнообразные патологические изменения. Срок наблюдения за больными после более чем двукратного снижения дозы циклоспорина составил $14,6 \pm 3,4$ мес. Обнаружены увеличение скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,05$) и снижение артериального давления ($p < 0,01$).

ABSTRACTS

In 20 kidney allograft recipients cyclosporine dosage was gradually reduced below therapeutic window conveyed MMF administration. Before start of the cyclosporine withdrawal graft biopsy was performed and revealed normal picture in 6 patients, different pathological findings in the rests. Follow up duration after more then two fold decrease in cyclosporine dosage was $14,6 \pm 3,4$ months. Statistically significant increase of glomerular filtration rate ($p < 0,05$) and decrease of the blood pressure ($p < 0,01$) were found.

Приблизительно 20 лет тому назад циклоспорин появился как иммуносупрессивный агент для предупреждения отторжения трансплантированной ткани. Однолетнее выживание почечного трансплантата теперь колеблется около 90% в сравнении с 60% в 1980 году до начала применения циклоспорина. Однако за последние 20 лет отдаленное выживание трансплантата не улучшилась из-за действия ряда иммунных и неиммунных факторов, ведущих к дополнительному поражению почки. Эти факторы включают и само по себе использование циклоспорина, известного своей нефротоксичностью.

Нефротоксические эффекты циклоспорина приводят к обратимым и необратимым изменениям. Циклоспорин вызывает спазм сосудов, особенно

афферентных артериол, это ведет к падению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, повышению реноваскулярного сопротивления и снижению плазменного клиренса мочевой кислоты. Эти изменения носят дозозависимый и обратимый характер даже после длительного лечения циклоспорином. Циклоспориновую нефротоксичность зачастую трудно диагностировать из-за одновременного наличия поражения почки, вызванного клубочковой гиперфильтрацией и хроническим отторжением.

Хроническая нефропатия трансплантата – главное препятствие отдаленного выживания трансплантированной почки. За последние несколько лет появились новые схемы иммуносупрессии, не обладающие нефротоксическим действием. Они включают препарат ММФ – ингибитор пролиферации Т и В лимфоцитов. ММФ оказывает более сильное иммуносупрессивное действие, чем Азатиоприн при сходном уровне токсичности. Хотя ММФ существенно снижает частоту острого отторжения, оценить его влияние на отдаленное выживание трансплантата труднее. Несколько клинических исследований других новых препаратов (Рапамицина, блокаторов рецепторов интерлейкина-2) также выявили достоверное уменьшение частоты острого отторжения аллотрансплантата почки. Однако до настоящего времени не удавалось продемонстрировать статистически достоверное улучшение отдаленных результатов. Вероятно, невозможность выявить такое преимущество вызвана небольшим числом изученных пациентов и недостаточным сроком наблюдения.

Помимо доказанного положительного влияния ММФ на острое отторжение экспериментальные и клинические исследования позволяют предполагать, что он имеет дополнительные преимущества, которые могут сглаживать течение хронической нефропатии трансплантата.

Эффективность и безопасность этого препарата в комбинации с малыми дозами циклоспорина и кортикостероидами была изучена в ряде клинических исследований. В частности, анализ Европейского клинического исследования по применению ММФ для профилактики острого отторжения [1] продемонстрировал статистически недостоверную тенденцию к небольшому улучшению трехлетней выживаемости больных, получавших ММФ в дозе 2-3 г/сут (81,2% и 84,8% соответственно) по сравнению с теми, кто получал плацебо (78%, $P=0,12$). При проведении последующего анализа показатели гибели трансплантата через 3 года (исключая случаи смерти самих пациентов) показывали на благоприятный эффект ММФ (13,2% в группе ММФ в дозе 2 грамма в сутки и 22% в группе плацебо, $P=0,03$).

Проведенный в США на популяции в 66774 больных анализ поздней гибели трансплантата по Каплану-Майеру (с исключением случаев смерти пациентов) показал, что при лечении ММФ 4-х летнее выживание трансплантатов было достоверно лучше, чем при лечении Азатиоприном (85,6% и 81,9% соответственно, $p<0,0001$). Анализ выживания пациентов по Каплану-Майеру в сроки больше 6 месяцев после трансплантации продемонстрировал лучшее 4-х летнее выживание при лечении ММФ по сравнению с таковым при лечении Азатиоприном (91,4% и 89,8%, $p=0,002$) [2].

Мировой опыт снижения дозы циклоспорина на фоне назначения ММФ в настоящее время невелик. В доступной нам литературе мы нашли три публикации на эту тему. В каждой из работ отмена циклоспорина производилась у небольшого числа пациентов – от 12 до 17. Общее количество больных – 46. Ниже приводится краткое описание этих работ.

Schrama и соавт., 2000 год, проанализировали группу из 17 больных со сниженной функцией почки (не менее 6 месяцев после трансплантации) [3]. После начала приема ММФ в дозе 1 грамм 2 раза в сутки дозу циклоспорина снижали от стандартной до низкой (медиана минимальных концентраций соответственно 130 мкг/л и 45 мкг/л) с последующей полной отменой. Терапия преднизолоном продолжалась (7,5мг/сут).

На этапе снижения дозы циклоспорина у одного пациента развилась диарея, потребовавшая отмены ММФ и возвращения прежней дозы циклоспорина. У другого пациента также на этапе снижения дозы циклоспорина развилось острое отторжение, купированное стероидами. Прием ММФ был прекращен и доза циклоспорина возвращена к исходной, после чего функция почки восстановилась.

Полная отмена циклоспорина была произведена у 15 больных и сопровождалась снижением среднесуточного систолического АД с 152 ± 13 до 145 ± 13 ($p<0,01$), диастолического АД с 93 ± 9 до 89 ± 12 ($p<0,05$), повышением скорости клубочковой фильтрации с $46,6\pm 8,8$ до $58\pm 10,5$ ($p<0,01$). Наблюдение за больными продолжалось в течение трех лет. Двое больных прекратили прием ММФ через год после полной отмены циклоспорина, один из-за развития саркомы Капоши, другой из-за рецидивирующих инфекций.

Было отмечено, что отмена циклоспорина не привела к отрицательным последствиям, более того постепенная замена циклоспорина на ММФ безопасна и в большинстве случаев эффективна: она положительно влияет на артериальное давление, клубочковую гемодинамику и липидный профиль. Так же было отмечено снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний.

Houde и соавт., 2000 год, в своем исследовании описал результаты лечения 17 взрослых пациентов перенесших трансплантацию почки, которых из-за нефротоксического действия циклоспорина, обнаруженного при биопсии (атрофия канальцев, гиалиноз артериол) перевели со схемы иммуносупрессии, включавшей циклоспорин А и преднизолон на сочетание ММФ и преднизолона. После замены циклоспорина на ММФ у всех пациентов уровень креатинина в сыворотке снижался в среднем на $26\pm 17\%$. Период наблюдения за пациентами составил 20 ± 8 месяцев после отмены циклоспорина, в течение которых сохранялось указанное выше снижение креатинина и не было эпизодов острого отторжения. Это исследование показывает, что ММФ и преднизолон могут быть использованы как альтернативная эффективная схема иммуносупрессии у пациентов после трансплантации почки, у которых циклоспорин оказывает нефротоксический эффект [4].

Aleksic с соавторами, 2000 год, также продемонстрировали эффективность частичной замены циклоспорина на ММФ. Двенадцати больным, перенесшим трансплантацию почки и получавшим схему иммуносупрессии, основанную на циклоспорине (плюс азатиоприн и/или стероиды) и имевшим средний уровень креатинина плазмы 2,5 мг% в сроки от 211-1813 дней, начали терапию ММФ в суточной дозе 2 грамма в сутки. Прием азатиоприна прекращали, а дозу циклоспорина медленно снижали до получения минимальной концентрации 70-120 мкг/л. Проводили мониторинг клиренса креатинина, уровня азота мочевины и мочевой кислоты. В результате была отмечена положительная динамика уровня креатинина, который снизился с $2,5\pm 0,8$ мг/дл до $1,9\pm 0,6$ мг/дл ($P=0,04$)

В сроки до 1 года после перехода на ММФ был выявлен один случай отторжения 1b степени, который купировали увеличением пероральной дозы стероидов, с последующей биопсией через 2 недели. Еще один пациент, давший

согласие на участие в исследовании, был исключен из-за побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, однако в то же самое время у него развился стероидный психоз. Авторы отмечают, что случаев цитомегаловирусной инфекции в этой группе больных не было.

Итак, исследования у реципиентов почечных трансплантатов, получающих лечение ММФ, продемонстрировали положительные результаты в виде улучшения функции трансплантированной почки [5].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные позволяют считать, что ММФ занял прочное место в арсенале современной иммуносупрессии при трансплантации органов, более того изменение схемы иммуносупрессии с постепенной отменой циклоспорина позволило улучшить отдаленное выживание почечного аллотрансплантата.

Настоящая работа посвящена анализу нашего первого опыта отмены циклоспорина на фоне назначения ММФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 20 реципиентов почечных аллотрансплантатов (14 мужчин и 6 женщин, возраст от 11 до 58 лет, $26,2 \pm 16,2$ года) было осуществлено постепенное снижение дозы циклоспорина ниже терапевтического диапазона на фоне назначения ММФ.

Доза ММФ у взрослых составляла 2 грамма в сутки, у детей – 1200 мг/м^2 в сутки. Срок после трансплантации у больных к началу снижения дозы циклоспорина колебался от 0,5 до 96 месяцев ($23,8 \pm 18,8$ мес). Всем больным перед началом отмены циклоспорина выполнялась пункционная биопсия трансплантата (далее по тексту «исходная биопсия»). Результаты этих биопсий сведены в таблицу 1.

Таблица 1. Результаты исходных биопсий (Banff 97).

Морфологический диагноз	Количество больных	Срок после трансплантации, дни			
		Max	Min	M	m
Норма	6	1110	186	429	342,9
CAN 1	6	1372	291	846	437,4
CAN 2	2	2611	1130	1870,5	1047,2
Острая CsA нефротоксичность	2	363	14	188,5	246,8
AR 1b + CAN 1	1	628			
AR 1b + CAN 2	1	2372			
AR 1a	1	1314			
артериосклероз 1 ст	1	446			

AR = острое отторжение.

CAN = chronic allograft nephropathy.

CsA = циклоспорин А.

M = среднее арифметическое, m = стандартное отклонение.

Шести больным отмена циклоспорина проводилась с целью профилактики развития хронической нефропатии трансплантата (при исходной биопсии патологии не выявлено), двум больным – в связи с острой циклоспориновой нефротоксичностью при нормальных концентрациях препарата, у десяти больных к моменту принятия решения уже имелась хроническая нефропатия – у 7 больных

- 1 ст (в том числе у одного больного в сочетании с острым отторжением 1b), у 3 больных - 2 ст (в том числе у одного больного в сочетании с острым отторжением 1b). У одного больного при исходной биопсии было выявлено субклиническое острое отторжение 1а. Еще у одного больного единственной патологией при исходной биопсии был склероз артерий (cv1).

Восемь больных на момент принятия решения уже получали ММФ и снижение дозы циклоспорина проводилось поэтапно, с тем, чтобы полностью отменить препарат за 9-12 месяцев. У 12 больных снижению дозы циклоспорина предшествовало постепенное введение ММФ. Снижение дозы циклоспорина начиналось после того, когда была установлена хорошая переносимость ММФ.

Срок наблюдения за больными после более чем двукратного снижения дозы циклоспорина составил от 10 до 24 месяцев ($14,6 \pm 3,4$ мес).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пяти больных циклоспорин был отменен полностью. У двух из них в течение трех месяцев после отмены циклоспорина развилось острое отторжение (1а и 1b), полностью подавленное возвратом прежней дозы циклоспорина.

У одного из двух больных с острым отторжением после отмены циклоспорина при исходной биопсии была обнаружена хроническая трансплантационная нефропатия 2 степени, имелись клинические признаки избыточной иммуносупрессии – ухудшение течения HCV-инфекции (трансаминазы 10 норм). После замены циклоспорина на ММФ отмечено снижение креатинина с 340 до 110 мкмоль/л, нормализация трансаминаз. Через два месяца приема ММФ развилась тяжелая диарея, вероятно приведшая к снижению биодоступности иммуносупрессантов и развитию отторжения, проявившего себя двукратным увеличением протеинурии и креатининемии и подтвержденного морфологически (1b). После отмены ММФ и возврата прежней дозы циклоспорина диарея была купирована, уровень креатинина поднялся до 280 мкмоль/л, начался рост трансаминаз. В настоящее время этот больной принимает ММФ в течение 3-4 недель до появления первых признаков диареи, затем прекращает прием ММФ и начинает прием циклоспорина. После полной нормализации стула, происходящей в течение 2-3 недель, циклоспорин отменяется и вновь назначается ММФ. В результате такого маневра удается поддерживать уровень трансаминаз не выше двух норм, креатинин колеблется от 120 мкмоль/л (на ММФ) до 300 мкмоль/л (на циклоспорине).

У другого больного исходная биопсия не выявила патологии, признаков избыточной иммуносупрессии не было. Острое отторжение проявило себя повышением креатинина на 20% от базового уровня, было подтверждено морфологически, и было подавлено назначением прежней дозы циклоспорина в течение 2 месяцев. В последствии дозу циклоспорина удалось снизить более чем в два раза.

Особого внимания заслуживают трое больных с острым отторжением при исходной биопсии – у двух больных в сочетании с хронической нефропатией, у одного – в чистом виде. Указанная патология была обнаружена на фоне трехкомпонентной иммуносупрессии (CsA+азатиоприн+стероиды) в отдаленные сроки после трансплантации (1.7, 3.6 и 6.5 лет). Мы расценили наличие острого отторжения как свидетельство в пользу невозможности эффективного подавления циклоспорином аллоиммунной реактивности у этих больных. Во всех случаях

сначала была постепенно введена полная доза Селл-Септа. У больного с изолированным острым отторжением поводом для снижения дозы и отмены циклоспорина была резистентная к терапии дислипидемия, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. У больных с комбинацией острого отторжения и хронической нефропатии снижение дозы циклоспорина было начато после появления клинических признаков избыточности иммуносупрессии (частые респираторные инфекции у обоих больных, а также генитальный кондилломатоз у женщины). После более чем двукратного снижения дозы клинические признаки избыточности иммуносупрессии значительно уменьшились.

Эффективность наших манипуляций с иммуносупрессией оценивалась по сопоставлению у больных таких параметров, как креатинин и мочевины крови, протеинурия, ультрасонография трансплантата с доплерометрией внутривисочечного кровотока, артериальная гипертензия, многократно зафиксированных до начала снижения дозы циклоспорина и после того, когда доза была снижена более чем на 50%. Эти сведения приведены в таблице 2. Статистическая обработка проводилась по методу Стьюдента.

Таблица 2.

	Доза циклоспорина 100% M±m	Доза циклоспорина < 50% M±m	t	p
доза ММФ (мг/сут)	1803,57±400,89	1739,13±286,82	0,87	Ns
доза CsA (мг/сут)	293,66±108,35	70,44±56,65	13,44	<0,001
Концентрация циклоспорина А	T0 (нг/мл)	100,36±48,84	28,41±28,07	9,14 <0,001
	T1 (нг/мл)	653,63±312,41	401±93,34	6,49 <0,001
	T3 (нг/мл)	512,35±175,93	214,33±37,21	14,54 <0,001
	AUC (нг/мл/час)	3610,25±1514,44	1680,03±553,42	13,7 <0,001
Мочевина крови (мг%)	72,15±27,75	57,35±44,8	1,51	Ns
Креатинин крови (мг%)	2,09±0,68	1,71±0,9	1,89	Ns
Клубочковая фильтрация (мл/мин)	50,86±20,36	67,1±33,8	2,20	<0,05
RI, междолевые артерии	0,67±0,07	0,65±0,05	1,55	Ns
RI дугвые артерии	0,65±0,04	0,65±0,05	0,00	Ns
RI почечная артерия	0,73±0,06	0,7±0,1	1,37	Ns
Протеинурия (мг/сут)	337,04±292,14	326,73±537,05	0,09	Ns
Систолическое АД дома	135,74±12,07	122,4±14,53	4,05	<0,01
Диастолическое АД дома	85,45±8,94	76,09±8,39	4,69	<0,001
Систолическое АД на приеме	133,48±12,86	121,74±12,93	3,87	<0,01
Диастолическое АД на приеме	83,73±9,09	75,65±6,62	4,77	<0,001

Ns = статистически не достоверно.

Обнаружены положительные изменения практически по всем контролировавшимся характеристикам: снизились мочевины и креатинин крови, снизились индексы резистивности по междолевым и почечным артериям, статистически достоверным было только увеличение скорости клубочковой фильтрации и снижение артериального давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постепенная отмена циклоспорина на фоне назначения Селл-Септа позволяет улучшить функцию трансплантата и снизить артериальное давление у пациента. Снижение артериального давления позволяет рассчитывать на значительное улучшение отдаленного выживания трансплантатов, поскольку известно, какую роль играет артериальная гипертензия в патогенезе хронической трансплантационной нефропатии. Кроме того, снижение артериального давления позволяет рассчитывать на снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний – основной причины смерти больных с функционирующим трансплантатом.

Наш первый опыт, а также данные литературы свидетельствуют о безопасности такого маневра при условии тщательного наблюдения за больными – потерь трансплантатов не было ни у нас, ни у других авторов, при развитии острого отторжения оно быстро подвергается обратному развитию после назначения циклоспорина. Острое отторжение может развиваться либо на этапе снижения дозы циклоспорина, либо в течение первых трех месяцев после полной отмены циклоспорина. Следовательно, условием безопасности такого маневра в иммуносупрессии является тщательное наблюдение за больным в течение этого срока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mycophenolate Mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Transplantation, 1999 V68 p391.

2. A.O.Ojo, H.U.Meier-Kriesche, J.A.Hanson, A.B.Leichtman, D.Cibrik, J.C.Magee, R.A.Wolfe, L.Y.Agodoa, B.Kaplan: MMF reduces late renal allograft loss independently of acute rejection. Transplantation, 2000, V69, pp 2405-2409.

3. Y.Schrama, J.Joles, A.van Tol, P.Boer, H.Koomas, R.Hen: Conversion to MMF according with gradual cyclosporine withdrawal in stable kidney graft recipients. Transplantation, 2000, V69, pp 376-383.

4. I.Houde, P.Isenring, D.Boucher, R.Noel, J-G.Lachanche: Mycophenolate Mofetil – alternative to cyclosporine A for long term immunosuppression in kidney transplantation. Transplantation, 2000, V70, pp 1251-1253.

5. I.Aleksic, M.Baryalei, B.Pieske, B.Scorn, J.Strauch, H.Sorbu, H.Dalichau: The amelioration of a deteriorated function of allografted kidneys in patients receiving Mycophenolate Mofetil and small doses of Sandimmune. Transplantation, V70, pp 1586-1590.