

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-52-61

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ НАЗНАЧЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЫ ТАКРОЛИМУСА РЕЦИПИЕНТАМ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

А.В. Шабунин^{1, 2}, П.А. Дроздов¹, Д.А. Макеев¹, И.В. Нестеренко¹, О.С. Журавель^{1, 2}, Л.Р. Карапетян¹, С.А. Астапович¹, Э.А. Лиджиева³

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Цель: разработать персонализированный алгоритм назначения такролимуса пролонгированного действия и проанализировать первые результаты его применения в сравнении с ретроспективной контрольной группой. **Материалы и методы.** В первую контрольную группу «Стандартного протокола» вошли 228 пациентов, оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина с июня 2018 года по ноябрь 2021 года, в послеоперационном периоде которым назначался такролимус в стартовой стандартной дозировке 0,2 мг/кг. Вторую группу составили 75 пациентов, оперированных с декабря 2021 года по ноябрь 2022 года, в послеоперационном лечении которых использовался персонализированный протокол назначения такролимуса пролонгированного действия. Индукционная иммуносупрессия была одинакова в обеих группах. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10–12 нг/мл для всех пациентов. Критериями сравнения являлись: частота развития гипериммуносупрессии (C_0 такролимуса более 15 нг/мл), частота развития острого отторжения и инфекционных осложнений в первый месяц после операции, частота развития и длительность отсроченной функции почечного трансплантата (ОФПТ), а также длительность госпитализации. **Результаты.** Гипериммуносупрессия была статистически значимо ниже в группе персонализированного протокола, в I группе – 36,7%, во II группе – 87,5% ($p < 0,001$). Во II группе также было отмечено снижение частоты ранних инфекционных осложнений: 5,4% против 13,2%, однако без достижения уровня статистической значимости ($p = 0,088$). Частота развития ОФПТ в I группе составила 25,4% (58 из 228), во II – 22,7% (17 из 75). Длительность госпитализации во II группе была также статистически значимо ниже: 13 койко-дней против 19 ($p = 0,033$). В обеих подгруппах ни у одного пациента не было развития острого отторжения в первый месяц после операции ($p = 1$). **Заключение.** Разработанный персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса пациентам после трансплантации почки позволяет достичь рекомендованных для раннего послеоперационного периода целевых концентраций препарата с низким риском развития гипоиммуносупрессии и ассоциированного с ним острого отторжения трансплантата при достоверно меньшей частоте развития гипериммуносупрессии.

Ключевые слова: такролимус, трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, ОФПТ.

Для корреспонденции: Лиджиева Эльза Анатольевна. Адрес: 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4. Тел. (963) 648-16-59. E-mail: lidjieva99@mail.ru

Corresponding author: Elza Lidjieva. Address: 2, building 4, B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation. Phone: (963) 648-16-59. E mail: lidjieva99@mail.ru

PERSONALIZED DOSING PROTOCOL FOR EXTENDED-RELEASE TACROLIMUS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

A.V. Shabunin^{1, 2}, P.A. Drozdov¹, D.A. Makeev¹, I.V. Nesterenko¹, O.S. Zhuravel^{1, 2}, L.R. Karapetyan¹, S.A. Astapovich¹, E.A. Lidzhieva³

¹ Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to develop a personalized algorithm for extended-release tacrolimus in kidney recipients and to analyze its early outcomes in comparison with a retrospective control group. **Materials and methods.** The first (I) control group «Standard Protocol» included 228 patients operated on at Botkin City Clinical Hospital from June 2018 to November 2021; tacrolimus was administered postoperatively in a starting standard dosage of 0.2 mg/kg. The second group (II) consisted of 75 patients operated from December 2021 to November 2022, whose postoperative treatment involved a personalized extended-release tacrolimus dosing protocol. Induction immunosuppression was similar in both groups. The target tacrolimus level in the early postoperative period was considered to be 10–12 ng/ml for all patients. The comparison criteria included incidence of Over-immunosuppression (tacrolimus $C_0 > 15$ ng/ml), incidence of acute rejection and infectious complications in the first month after surgery, incidence and duration of delayed graft function (DGF), and length of stay at the hospital. **Results.** Over-immunosuppression was statistically significantly lower in the personalized protocol group, with 36.7% in group I and 87.5% in group II ($p < 0.001$). There was also a lower incidence of early infectious complications in group II: 5.4% vs. 13.2%, however, without reaching a level of statistical significance ($p = 0.088$). DGF incidence in group I and group II were 25.4% (58/228) and 22.7% (17/75), respectively. The length of stay at the hospital in group II was also statistically significantly lower: 13 versus 19 bed days ($p = 0.033$). In both subgroups, no patient developed acute rejection in the first month after surgery ($p = 1$). **Conclusion.** The personalized dosing protocol that was developed for extended-release tacrolimus in kidney recipients achieves the target levels of the drug recommended for the early postoperative period with low risk of under-immunosuppression and associated acute graft rejection, with a significantly lower incidence of over-immunosuppression.

Keywords: tacrolimus, kidney transplantation, immunosuppressive therapy, DGF.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП) на сегодняшний день признана лучшим методом заместительной почечной терапии для пациентов без абсолютных противопоказаний. Определенным прорывом в клинической трансплантологии, позволившим сделать эту операцию «золотым стандартом» лечения больных с терминальной стадией поражения почек, стало открытие и введение в схемы иммуносупрессии ингибиторов кальциневрина (calcineurin inhibitors – CNI). Внедрение циклоспорина А (CsA) в начале 1980-х увеличило однолетнюю выживаемость почечных трансплантатов с 60% до более чем 80%. Такролимус (Tas) же как альтернатива циклоспорину внедрен в клиническую практику в начале 1990-х годов, и на сегодняшний день многими авторами доказано его преимущество перед предшественником. Tas гораздо более эффективен в отношении профилактики острого отторжения и в целом имеет сравнимые побочные эффекты с CsA [1, 2], поэтому с 2009 года в рекомендациях KDIGO именно такролимус предлагается в качестве основы для большинства схем поддерживающей иммуносупрессивной терапии [3].

Несмотря на доказанное превосходство такролимуса, к сожалению, имеющиеся побочные эффекты не только постепенно ухудшают функцию почечного трансплантата, но и являются причиной серьезных заболеваний, таких как сахарный диабет и артериальная гипертензия, у реципиентов в отдаленном периоде. В раннем же посттрансплантационном периоде у реципиентов почечного трансплантата, когда рекомендуемые дозы и концентрации препарата наиболее высоки, острая нефротоксичность является самым частым и нежелательным эффектом [4, 5]. В ее основе лежит изменение гемодинамики на микроциркуляторном уровне, дисфункция эндотелиальных клеток, повреждение канальцев, развитие тромботической микроангиопатии и нарушение ионного обмена, приводящие к снижению СКФ и увеличению креатинина в плазме. Помимо увеличения синтеза вазоконстрикторов, CNI вызывают эндотелиальную дисфункцию, снижая синтез NO. Также происходит увеличение образования свободных радикалов и супероксидов, вероятно, из-за гипоксии, связанной с вазоконстрикцией эфферентных артериол [6].

Одним из наиболее распространенных осложнений раннего послеоперационного периода является

ся отсроченная функция почечного трансплантата (ОФПТ). Она традиционно определяется как необходимость гемодиализа в течение 7 суток после ТП, и в основе ее патогенеза лежит повреждение нефротрансплантата в ходе холодовой консервации и при реперфузии [7]. Развитие острой нефротоксичности СNI с необходимостью проведения гемодиализа в первую неделю после ТП, согласно классическому определению, может являться причиной ОФПТ [8]. Данный побочный эффект такролимуса, как правило, дозозависим и полностью обратим после коррекции, однако проведение сеансов гемодиализа у реципиентов в раннем послеоперационном периоде может быть фактором риска развития более серьезных осложнений.

В нашем предыдущем исследовании, посвященном поиску факторов риска отсроченной функции трансплантата, развитие ОФПТ имело статистически значимую связь с повышением частоты ранних послеоперационных осложнений и сниженной отдаленной выживаемостью трансплантатов [9]. По результатам многофакторного анализа повышение нулевой концентрации такролимуса в первые 4 суток >23 нг/мл было статистически значимым и независимым фактором риска развития ОФПТ ($p = 0,025$). Это послужило поводом для пересмотра существующего на тот момент в нашей клинике протокола назначения иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки и разработки персонализированного алгоритма назначения такролимуса пролонгированного действия. Целью настоящего исследования стал анализ первых результатов его применения в сравнении с ретроспективной контрольной группой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С июня 2018 года по ноябрь 2022 года в Городской клинической больнице им. С.П. Боткина было выполнено 337 изолированных трансплантаций почек от посмертного донора. Эксплантация органов у донора, холодовая консервация, техника оперативного вмешательства проводились по стандартным протоколам, согласно Национальным клиническим рекомендациям. Для иммуносупрессии в раннем послеоперационном периоде в стандарте использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолон. В качестве индукционной терапии назначались базиликсимаб (20 мг) интраоперационно и на 4-е сутки, а также метилпреднизолон (10 мг/кг) интраоперационно, на 3-и и 5-е сутки внутривенно. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, с 2018-го по 2021 г. определялась из расчета 0,2 мг/кг, далее (2021–2022 гг.) – согласно разработанному персонализированному протоколу. Целевой концен-

трацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10–12 нг/мл для всех пациентов.

Характеристика групп

В первую контрольную группу «Стандартного протокола ИСТ» вошли 228 пациентов, оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина с июня 2018 года по ноябрь 2021 года, среди которых было 83 (36,5%) женщины и 145 (63,5%) мужчин. Средний возраст составил 47 ± 11 (IQR: 39–55) лет, средний ИМТ реципиента – 25,5 (IQR: 23,0–29,0) кг/м², резидуальный диурез – 300 (IQR: 100–600) мл, возраст донора – 49 (IQR: 44–54) лет, ИМТ донора – 26,0 (IQR: 24,2–30,0) кг/м², время холодовой консервации – 625 (IQR: 515–740) минут, время вторичной тепловой ишемии – 40 (IQR: 30–50) минут, интраоперационная кровопотеря – 100 (IQR: 50–150) мл. Наиболее частыми причинами терминальной стадии поражения почек в I группе были хронический гломерулонефрит (61%), хронический пиелонефрит (9%), поликистоз (9%), диабетическая нефропатия (9%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (5%) и др. В 225 из 228 наблюдений почечный трансплантат был получен от донора с констатированной смертью головного мозга, в 3 случаях – от донора с остановкой эффективного кровообращения.

Вторую группу составили 75 пациентов, оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина с декабря 2021 года по ноябрь 2022 года, в послеоперационном лечении которых использовался персонализированный протокол назначения такролимуса пролонгированного действия, разработанный в отделении трансплантации органов и тканей ГКБ им. С.П. Боткина. В данной группе было 33 (36,5%) женщины и 42 (63,5%) мужчины. Медиана возраста составила 46 лет (IQR: 38–54), медиана ИМТ реципиента – 26,0 кг/м² (IQR: 24,0–27,3), резидуальный диурез – 300 мл (IQR: 0–700), возраст донора – 51 год (IQR: 48–52), ИМТ донора – 31,5 кг/м² (IQR: 27,4–34,0), время холодовой консервации – 710 минут (IQR: 640–780), время вторичной тепловой ишемии – 40 минут (IQR: 30–47), интраоперационная кровопотеря – 100 мл (IQR: 100–200). Наиболее частыми причинами терминальной стадии поражения почек во II группе были хронический гломерулонефрит (54%), хронический пиелонефрит (9%), поликистоз (8%), диабетическая нефропатия (15%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (5%) и др. В 73 из 75 наблюдений почечный трансплантат был получен от донора с констатированной смертью головного мозга, в 2 случаях – от донора с остановкой эффективного кровообращения. Критериями исключения из исследования явились первичное нефункционирование трансплантата (ПНФТ), необходимость ревизии и трансплантатэктомии в течение первой недели после трансплантации и использование машинной

оксигенированной гипотермической перфузии в ходе консервации трансплантата. Характеристики групп представлены в табл. 1.

При создании персонализированного протокола назначения пролонгированного такролимуса на первом этапе нами были определены действительно необходимые дозы препарата на килограмм веса каждого пациента, которые они получали через 3 недели после операции (на момент выписки). В расчет оптимальной дозы были включены пациенты из группы 1, получавшие трехкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии (такролимус пролонгированного действия + препараты микофеноловой кислоты + метилпреднизолон) при условии достижения ими стабильно необходимой для соответствующего срока послеоперационного периода целевой концентрации. После этого у отобранных из ретроспективной группы 204 пациентов мы оценили значимость влияния на необходимую дозу такролимуса ряда количественных и качественных характеристик реципиента: объема резидуального диуреза, пола, возраста, веса, индекса массы тела, наличия трансплантации почки в анамнезе, этиологии хронической болезни почек, произведения и суммы возраста и веса реципиента.

После разработки и внедрения персонализированного протокола ИСТ в клиническую практику мы оценили его безопасность и эффективность в сравнительном исследовании. Были проанализированы следующие показатели: частота развития гипериммуносупрессии (C_0 такролимуса более 15 нг/мл), частота развития острого отторжения и инфекционных осложнений в первый месяц после операции, частота развития и длительность отсроченной функции почечного трансплантата, а также длительность госпитализации. Отсроченную функцию почечного трансплантата определяли как необходимость гемодиализа в течение 7 сут после операции.

Статистический анализ

Статистическая обработка и анализ данных выполнялись в программе SPSS Statistics для Microsoft Windows 26-й версии (США). Для сравнения двух групп количественных показателей при нормальном распределении (в зависимости от равенства дисперсий) использовались t-критерий Стьюдента либо t-критерий Уэлча. При распределении, отличающемся от нормального, для сравнения двух групп количественных данных – U-критерий Манна–Уит-

Таблица 1

Характеристика групп исследования
Characteristics of the study groups

	I группа «Стандартный протокол ИС (2018–2021)» n = 228	II группа «Модифицированный протокол ИС (2021–2022)» n = 75	p
Возраст реципиента, лет	47 (IQR: 39–55)	46 (IQR: 38–54)	0,867
ИМТ реципиента, кг/м ²	25,5 (IQR: 23,0–29,0)	26,0 (IQR: 24,0–27,3)	0,65
Резидуальный диурез, мл	300 (IQR: 100–600)	300 (IQR: 0–700)	0,756
Возраст донора, лет	49 (IQR: 44–54)	51 (IQR: 48–52)	0,15
ИМТ донора, кг/м ²	26,0 (IQR: 24,2–30,0)	31,5 (IQR: 27,4–34,0)	0,03
Время холодовой консервации, мин	625 (IQR: 515–740)	710 (IQR: 640–780)	0,015
Время вторичной тепловой ишемии, мин	40 (IQR: 30–50)	40 (IQR: 30–47)	0,83
Интраоперационная кровопотеря, мл	100 (IQR: 50–150)	100 (IQR: 100–200)	0,73
Тип донора:			
– SD	115 (50,4%)	38 (50,6%)	>0,05
– ECD	109 (47,8%)	34 (45,3%)	
– DCD	4 (1,8%)	3 (4,1%)	
Этиология ХБП:			
– Хронический гломерулонефрит	139 (61%)	40 (54%)	>0,05
– Хронический пиелонефрит	21 (9%)	6 (8%)	
– Диабетическая нефропатия	21 (9%)	11 (15%)	
– Поликистоз	21 (9%)	6 (8%)	
– ХрТИН	11 (5%)	8 (9%)	
– Другие	15 (7%)	4 (6%)	

Примечание. SD – стандартный донор; ECD – донор с расширенными критериями; DCD – донор с остановкой эффективного кровообращения; ХрТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит.

Note. SD – standard donor; ECD – expanded criteria donor; DCD – donor after cardiac death; ХрТИН – chronic tubulointerstitial nephritis.

ни, для сравнения трех и более – критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение качественных показателей произведено с использованием χ^2 -критерия Пирсона либо точного критерия Фишера с определением отношения шансов (ОШ) и тесноты связи изучаемых признаков. Корреляционный анализ выполнялся методом Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции ρ и тесноты связи по шкале Чеддока. Зависимость изменения количественных показателей друг от друга оценивалась в модели линейной регрессии. Псевдорандомизация выполнялась в программе SPSS Statistics v. 26 методом PSM с допуском соответствия 0,1. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$, тенденция к статистической значимости определялась как $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработка персонализированного протокола назначения пролонгированного такролимуса

Среди отобранных из ретроспективной группы 204 больных у 34 (17%) расчетная доза такролимуса на момент выписки составила менее 0,1 мг/кг, у 121 (59%) – в диапазоне 0,1–0,19 мг/кг, и лишь 49 (24%) пациентов нуждались в дозе 0,2 мг/кг и более. При анализе факторов, влияющих на необходимую дозу препарата через 3 недели после ТП, статистической значимости достигли такие показатели, как возраст ($p = 0,012$), вес и ИМТ ($p = 0,009$ и $p = 0,021$), произведение и сумма возраста и веса реципиента ($p = 0,005$ и $p = 0,0023$). При этом обратная корреляционная связь наибольшей тесноты по шкале Чеддока была продемонстрирована именно для суммы возраста и веса больного ($\rho = -0,706$). Анализ влияния различных характеристик реципиента на необходимую дозу такролимуса пролонгированного действия к моменту выписки продемонстрирован в табл. 2.

На основании выявленной статистически значимой и наиболее тесной обратной корреляционной связи необходимой дозы такролимуса на килограмм веса и суммы возраста и веса реципиента была построена прогностическая модель линейной регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$Y_{\text{доза}} = 0,285 - 0,001 \times X_{\text{возраст + вес}}$$

где $Y_{\text{доза}}$ – доза такролимуса пролонгированного действия; $X_{\text{возраст + вес}}$ – сумма возраста и веса реципиента. Графическое представление линейной регрессионной модели продемонстрировано на рис. 1.

Уровень значимости $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации (R^2), факторы, включенные в модель, определили 28,5% дисперсии. Для распределения пациентов на группы в зависимости от назначаемой дозы такролимуса пролонгированного действия были определены точки отсечения по сумме возраста и веса реципиента методом совокупного анализа значений медиан, квартилей (25% и 75%), наиболее чувствительных и специфичных точек cut-off в результате выполнения ROC-анализа, а также применимости в клинической практике. Таким образом, пациентам с суммой возраста и веса менее 105 пролонгированная форма такролимуса назначается в дозе 0,2 мг/кг, при сумме от 105 до 134 – 0,15 мг/кг и при сумме более 134 – 0,1 мг/кг веса реципиента. Персонализированный протокол назначения пролонгированного такролимуса представлен на рис. 2.

Сравнительный анализ безопасности и эффективности применения персонализированного протокола назначения пролонгированного такролимуса со стандартным режимом

В I группе частота развития гипериммуносупрессии (C_0 такролимуса >15 нг/мл) составила 87,5% па-

Таблица 2

Влияние различных показателей на необходимую дозу такролимуса пролонгированного действия Influence of various indicators on the required extended-release tacrolimus dose

Показатель	p – value	Коэффициент корреляции ρ Спирмена (для количественных показателей)	Теснота связи по шкале Чеддока
Резидуальный диурез реципиента	0,73	–	–
Пол реципиента	0,321	–	–
Возраст реципиента	0,012	–0,352	Средняя
Этиология ХБП	0,41	–	–
Повторная трансплантация почки	0,512	–	–
Вес реципиента	0,009	–0,413	Средняя
ИМТ реципиента	0,021	–0,248	Слабая
Произведение возраста и веса реципиента	0,005	–0,678	Средняя
Сумма возраста и веса реципиента	0,0023	–0,706	Высокая

циентов (199 из 228), в группе персонализированного протокола ИС данный показатель составил 34,7% (26 из 75), $p < 0,001$. Ни в одном случае персонализированного протокола назначения такролимуса не были зафиксированы эпизоды гипоиммуносупрессии, и в обеих подгруппах ни у одного пациента не было развития острого отторжения в первый месяц после операции ($p = 1$). Во II группе также было отмечено снижение частоты ранних инфекционных осложнений: 5,4% против 13,2%, однако без достижения уровня статистической значимости ($p = 0,088$). Частота развития отсроченной функции почечного трансплантата в ретроспективной I группе составила 25,4% (58 из 228), во II группе – 22,7% (17 из 75). Статистически значимых различий по данному показателю между группами не выявлено ($p = 0,629$). Также группы были сравнимы по длительности ОФПТ и госпитализации ($p = 0,238$ и $p = 0,521$ соответственно).

Однако учитывая наличие статистически значимых различий между группами по ИМТ донора и времени статической холодной консервации ($p = 0,03$ и $p = 0,015$ соответственно), по данным факторам нами была выполнена псевдорандомизация методом PSM. В результате были получены новые группы, сравнимые по вышеуказанным параметрам ($p = 0,745$ и $p = 0,612$ соответственно), по 38 пациентов в каждой. Частота развития ОФПТ в группе применения стандартного протокола ИС после PSM составила 12 из 38 (31,6%), в то время как во II группе – 4 из 38 (10,8%). Различия были статистически значимыми ($p = 0,047$), между признаками отмечена связь средней силы ($V = 0,258$). Шансы развития ОФПТ при использовании персонализированного протокола ИС были в 3,9 раза ниже, чем в контрольной группе (95% ДИ: 1,1–13,6). Медиана длительности ОФПТ в группе персонализированного протокола составила

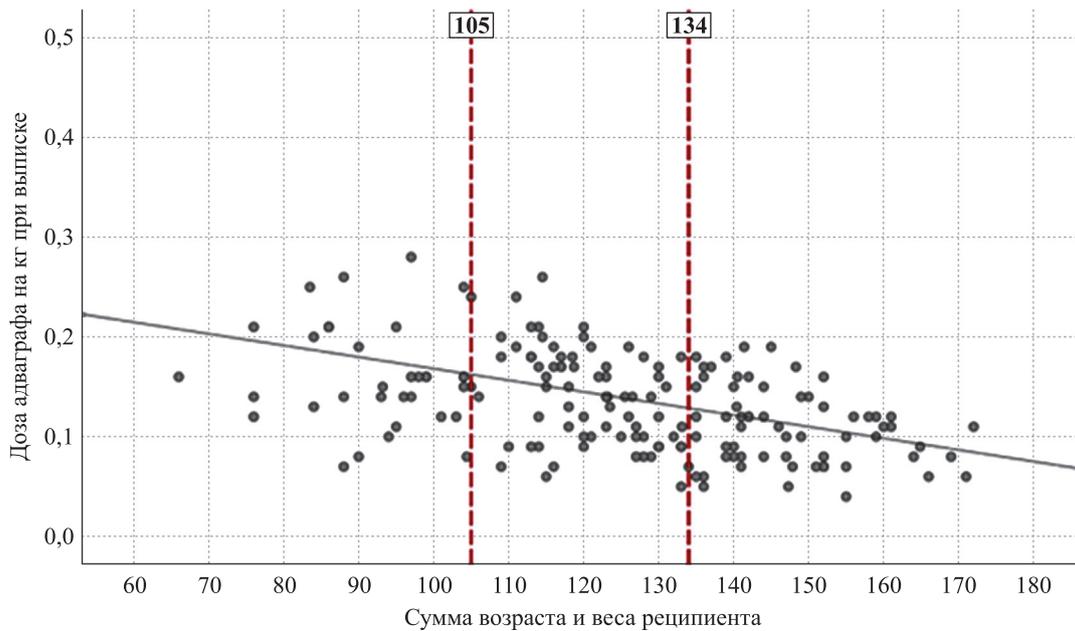


Рис. 1. Зависимость дозы такролимуса пролонгированного действия от суммы возраста и веса реципиента (линейная регрессия)

Fig. 1. Dependence of extended-release tacrolimus dose on the sum of recipient age and weight (linear regression)

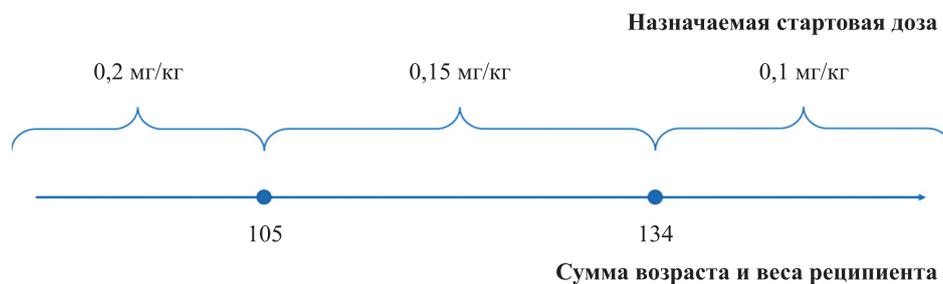


Рис. 2. Персонализированный протокол назначения такролимуса пролонгированного действия по сумме возраста и веса реципиента

Fig. 2. Personalized protocol for extended-release tacrolimus based on the sum of recipient age and weight

8 (IQR: 7–11) сут, в контрольной – 15 (IQR: 9–15) сут ($p = 0,016$). Длительность госпитализации в группе применения персонализированного протокола была также статистически значимо ниже: 13 (IQR: 8–19) койко-дней против 19 (IQR: 15–24) койко-дней ($p = 0,033$). Результаты исследования эффективности и безопасности применения разработанного персонализированного протокола в сравнении со стандартным протоколом назначения такролимуса пролонгированного действия до и после псевдорандомизации представлены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нефротоксичность такролимуса является одной из важнейших проблем иммуносупрессивной терапии реципиентов почечного трансплантата и побуждает исследователей и клиницистов постоянно искать методы, позволяющие снизить риск ее развития. Острая нефротоксичность, развивающаяся в первую неделю после трансплантации на фоне повышения концентрации CNI, может являться одной из основных причин отсутствия немедленной функции почечного трансплантата. С другой стороны, иммунологический ответ выражен максимально в течение ближайшего посттрансплантационного периода, что требует назначения более высоких доз и поддержания более высоких концентраций ингибиторов кальциневрина, чем в отдаленном периоде. Поэтому главной задачей при назначении иммуносупрессивной терапии

в этот период является соблюдение баланса между адекватной профилактикой острого отторжения и минимизацией риска развития побочных эффектов.

Для решения данной задачи многими авторами предлагаются различные стратегии снижения нагрузки ингибиторов кальциневрина в раннем посттрансплантационном периоде. Одной из них является назначение низких доз такролимуса (с достижением целевой концентрации в пределах 3–8 нг/мл) в комбинации с ингибиторами mTOR сразу после трансплантации [10–12]. По нашему мнению, включение этих препаратов в иммуносупрессивные схемы отдаленного послеоперационного периода для снижения эффекта нефротоксичности CNI в ряде случаев безусловно оправдано, однако в первые дни после трансплантации использование ингибиторов mTOR может быть связано с повышенным риском ранних инфекционных осложнений. Еще одной стратегией может быть отсроченный прием такролимуса, когда он назначается на 4–7-е сутки после трансплантации. В ряде отечественных [13] и зарубежных [14] исследований было установлено, что использование отсроченного приема такролимуса приводит к повышению отдаленной выживаемости почечных трансплантатов, однако статистически значимого влияния на улучшение начальной функции трансплантата не демонстрируется. При этом, по данным одних авторов, отсроченное назначение такролимуса на 4–7-е сут не приводит к повышению частоты разви-

Таблица 3

Сравнительный анализ результатов применения стандартного и персонализированного протоколов назначения пролонгированной формы такролимуса после трансплантации почки

Comparative analysis of the outcomes of standard and personalized dosing protocols for extended-release tacrolimus after kidney transplantation

Показатель	До PSM			После PSM		
	I группа «Стандартный протокол ИС» n = 228	II группа «Персонали- зированный протокол ИС» n = 75	p	I группа «Стандартный протокол ИС» n = 38	II группа «Персонали- зированный протокол ИС» n = 38	p
ИМТ донора, кг/м ²	26,0 (IQR: 24,2–30,0)	31,5 (IQR: 27,4–34,0)	0,03	28,0 (IQR: 22,5–30,0)	29,5 (IQR: 21,5–31,0)	0,745
Время холодовой консервации, мин	625 (IQR: 515–740)	710 (IQR: 640–780)	0,015	650 (IQR: 620–660)	660 (IQR: 620–670)	0,612
Гипериммуносупрессия (C ₀ такролимуса >15 нг/мл)	199 (87,5%)	26 (34,7%)	<0,001	34 (89,5%)	15 (39,5%)	<0,001
Острое отторжение трансплантата в первый месяц после АТПП	0	0	1	0	0	1
Инфекционные осложнения в первый месяц после АТПП	29 (12,7%)	4 (5,3%)	0,088	6 (15,8%)	1 (2,6%)	0,108
ОФПТ	58 (25,4%)	17 (22,7%)	0,629	12 (31,6%)	4 (10,5%)	0,047
Медиана длительности ОФПТ, сут	13 (IQR: 8–16)	14 (IQR: 6–16)	0,238	15 (IQR: 9–15)	8 (IQR: 7–11)	0,016
Медиана длительности госпитализации, к/д	16 (IQR: 12–19)	15 (IQR: 10–21)	0,512	19 (IQR: 15–24)	13 (IQR: 8–19)	0,033

тия острого отторжения [13, 14], по другим данным – риск отторжения значительно повышается [15]. Таким образом, безопасность и эффективность данной стратегии профилактики острой нефротоксичности в раннем послеоперационном периоде, по нашему мнению, сомнительна и требует проведения большего количества исследований.

Как уже отмечалось, первые недели после трансплантации являются наиболее критичным периодом, поскольку иммунный ответ реципиента на аллографт выражен максимально. Избыточная минимизация иммуносупрессии может быть связана с неопозволительным риском стероид-резистентного отторжения и ранней потери трансплантата. Необходимо отметить, что в нашем исследовании ни у одного из реципиентов почечного трансплантата не было зафиксировано острого отторжения в раннем послеоперационном периоде. Это, вероятнее всего, объясняется тем, что использование стандартного протокола назначения пролонгированного такролимуса в 87,5% случаев приводило к «смещению баланса» в сторону гипериммуносупрессии, что также ухудшало непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки. В ходе разработки персонализированного протокола нами было выявлено, что стартовая доза такролимуса 0,2 мг/кг, которая стандартно назначалась всем больным непосредственно перед операцией, в действительности необходима менее чем 25% пациентов. Половине пациентов требовалась доза в пределах 0,1–0,2 мг/кг, и 17% – менее 0,1 мг/кг. В нашем исследовании была выявлена статистически значимая закономерность: чем выше возраст и вес реципиента, тем в меньшей дозе такролимуса он нуждается ($p = -0,706$, $p = 0,0023$). Эти показатели так или иначе могут быть связаны с интенсивностью обменных процессов в печени, где и метаболизируется такролимус.

Более подробное изучение генетических особенностей ферментной системы цитохрома р450, вероятно, могло бы способствовать определению более точной стартовой дозы препарата. Как в отечественной, так и в мировой литературе есть работы, демонстрирующие эффективность генотипирования полиморфизма СYP3A5 у кандидатов на трансплантацию для наиболее точного подбора дозировки такролимуса после пересадки [16–19]. По данным Shuker (2016) и других авторов, СYP3A5-экспрессорам для достижения целевой концентрации требуется доза, которая примерно на 50% выше, чем у большинства [20, 21]. В то же время, несмотря на перспективность определения генотипа СYP3A5 у пациента перед трансплантацией почки для последующего расчета стартовой дозы такролимуса, на данный момент этот протокол не может стать стандартом для большинства центров трансплантации. Медицинскую и экономическую эффективность данной стратегии

еще предстоит обосновать и доказать дальнейшими исследованиями.

Внедрение разработанного персонализированного алгоритма назначения пролонгированного такролимуса в клиническую практику привело к достоверному снижению частоты гипериммуносупрессии в раннем послеоперационном периоде практически в 2,5 раза ($p < 0,001$), однако эпизоды повышения концентрации такролимуса (>15 нг/мл) все же фиксировались у значимой доли реципиентов. Очевидно, возраст и вес реципиента – не единственные факторы, способные влиять на необходимую для достижения целевой концентрации дозу препарата, и в 34,7% наблюдений назначенная доза оказалась несколько выше действительно необходимой. Но тем не менее нами было выявлено значительное улучшение ранней функции трансплантата, что выражалось статистически значимым снижением частоты и продолжительности ОФПТ ($p = 0,047$ и $p = 0,016$), а также длительности госпитализации ($p = 0,033$) в сравнимых по основным характеристикам группах. Снижение нагрузки СNI также привело к снижению риска ранних инфекционных осложнений, однако лишь с тенденцией к статистической значимости ($p = 0,088$). Вероятно, это связано с недостаточным количеством наблюдений. В то же время важно отметить, что использование нового протокола не привело к повышению частоты гипоиммуносупрессии и острого отторжения. Нами также было выявлено значительное улучшение ранней функции трансплантата, что выражалось статистически значимым снижением частоты и продолжительности ОФПТ ($p = 0,047$ и $p = 0,016$), а также длительности госпитализации ($p = 0,033$).

Таким образом, назначение стартовой дозы пролонгированного такролимуса по разработанному нами протоколу на основании индивидуальных характеристик пациента – возраста и массы тела – позволяет как обеспечить адекватную иммуносупрессию и минимизировать риск отторжения, так и снизить бремя острой нефротоксичности и других побочных эффектов ингибиторов кальциневрина в раннем посттрансплантационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса пациентам после трансплантации почки позволяет достичь рекомендованных для раннего послеоперационного периода целевых концентраций препарата с низким риском развития гипоиммуносупрессии и ассоциированного с ним острого отторжения трансплантата при достоверно меньшей частоте развития гипериммуносупрессии ($p < 0,001$).

2. Внедрение персонализированного протокола в клиническую практику трансплантации почки позволило достоверно снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата с 31,6% до 10,5% ($p = 0,047$) в сравнимых по основным факторам риска данного осложнения группах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Azarfar A, Ravanshad Y, Mehrad-Majd H, Esmaeeli M, Aval SB, Emadzadeh M et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018; 29 (6): 1376–1385. PMID: 30588970. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.248292>.
2. Liu JY, You RX, Guo M, Zeng L, Zhou P, Zhu L et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: a meta-analysis and economics evaluation. *Am J Ther.* 2016; 23 (3): e810–e824. PMID: 25299636. <https://doi.org/10.1097/mjt.000000000000150>.
3. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney international.* 2010; 77 (4): 299–311. PMID: 19847156. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.377>.
4. Xia T, Zhu S, Wen Y, Gao S, Li M, Tao X et al. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 28 (12): 417–428. PMID: 29535503. <https://doi.org/10.2147/dddt.s149340>.
5. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Curr Drug Metab.* 2018; 19 (6): 513–522. PMID: 29380698. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180129151948>.
6. Hořková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res.* 2017; 66 (2): 167–180. PMID: 27982677. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933332>.
7. Bahl D, Haddad Z, Dattoo A, Qazi YA. Delayed graft function in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019; 24 (1): 82–86. PMID: 30540574. <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000604>.
8. Ro H, Jeong JC, Kong JM, Min JW, Park SK, Lee J et al. The tacrolimus metabolism affect post-transplant outcome mediating acute rejection and delayed graft function: analysis from Korean Organ Transplantation Registry data. *Transpl Int.* 2021 Jan; 34 (1): 163–174. PMID: 33098694. <https://doi.org/10.1111/tri.13777>.
9. Шабунин АВ, Дроздов ПА, Нестеренко ИВ, Makeev DA, Журавель ОС, Астапович СА. Факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата от посмертного донора. *Трансплантология.* 2022; 14 (3): 265–277. Shabunin AV, Drozdov PA, Nesterenko IV, Makeev DA, Zhuravel OS, Astapovich SA. Risk factors for delayed kidney graft function from a deceased donor. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2022; 14 (3): 265–277. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-265-277>.
10. Thölking G, Schütte-Nütgen K, Schmitz J, Rovas A, Dahmen M, Bautz J et al. A low tacrolimus concentration/dose ratio increases the risk for the development of acute calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *J Clin Med.* 2019; 8 (10): 1586. PMID: 31581670. <https://doi.org/10.3390/jcm8101586>.
11. El-Agroudy AE, Alarrayed SM, Al-Ghareeb SM, Farid E, Alhelow H, Abdulla S. Efficacy and safety of early tacrolimus conversion to sirolimus after kidney transplantation: Long-term results of a prospective randomized study. *Indian J Nephrol.* 2017; 27 (1): 28–36. PMID: 28182044. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.176146>.
12. Ульянкина ИВ, Резник ОН, Мойсюк ЯГ. Применение эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009; 11 (4): 103–109. Ulyankina IV, Reznik ON, Moysyuk YG. The use of everolimus in kidney transplantation from expanded criteria donors. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2009; 11 (4): 103–109. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-4-103-109>.
13. Галеев ШИР, Галеев РХ, Хасанова МИ, Готье СВ. Сравнительный анализ протоколов индукции иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечных трансплантатов (ретроспективный обзор). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (2): 44–52. Galeev SR, Galeev RK, Khasanova MI, Gautier SV. Comparative analysis of induction immunosuppressive therapy protocols in renal transplant recipients (retrospective review). *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2020; 22 (2): 44–52. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-44-52>.
14. Ghadimi M, Dashti-Khavidaki S, Khatami MR, Mahdavi-Mazdeh M, Gatmiri M, Minoos FS et al. Comparing the effect of immediate versus delayed initiation of tacrolimus on delayed graft function in Kidney transplant recipients: A randomized open-label clinical trial. *J Res Pharm Pract.* 2018; 7 (2): 69–76. PMID: 30050959. https://doi.org/10.4103/jrpp.jrpp_17_90.
15. Liu Y, Liu H, Shen Y, Chen Y, Cheng Y. Delayed initiation of tacrolimus is safe and effective in renal transplant recipients with delayed and slow graft function. *Transplant Proc.* 2018; 50 (8): 2368–2370. PMID: 30316359. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.03.101>.
16. Jacobson PA, Schladt D, Israni A, Oetting WS, Lin YC, Leduc R et al. Genetic and clinical determinants of early, acute calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity: results from a kidney transplant consortium. *Transplantation.* 2012; 93 (6): 624–631. PMID: 22334041. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3182461288>.

17. Рузибакиева МР, Арипова ТУ, Хаджибаев ФА, Шарипова ВХ, Азизова ЗШ. Применение генотипирования полиморфизма сур3а5 для корректировки дозы такролимуса при трансплантации почки. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 13 (2-1): 499–502. Ruzibakieva MR, Aripova TU, Khadzhibaev FA, Sharipova VH, Azizova ZS. Application of genotyping сур3а5 polymorphism for correcting dose of tacrolimus in kidney transplantation. *Russian journal of immunology*. 2019; 13 (2-1): 499–502. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.31857/S102872210006944-3>.
18. Andrews LM, Hesselink DA, van Gelder T, Koch BCP, Cornelissen EAM, Brüggemann RJM et al. A population pharmacokinetic model to predict the individual starting dose of tacrolimus following pediatric renal transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57 (4): 475–489. PMID: 28681225. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0567-8>.
19. Sallustio BC, Noll BD, Hu R, Barratt DT, Tuke J, Collier JK et al. Tacrolimus dose, blood concentrations and acute nephrotoxicity, but not CYP3A5/ABCB1 genetics, are associated with allograft tacrolimus concentrations in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; 87 (10): 3901–3909. PMID: 33646566. <https://doi.org/10.1111/bcp.14806>.
20. Shuker N, Bouamar R, van Schaik RH, Clahsen-van Groningen MC, Damman J, Baan CC et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of Cyp3a5 genotype-based with body-weight-based tacrolimus dosing after living donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2016; 16 (7): 2085–2096. PMID: 26714287. <https://doi.org/10.1111/ajt.13691>.
21. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W. et al. Supplemental Material Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 98 (1): 19–24. PMID: 25801146. <https://doi.org/10.1002/cpt.113>.

Статья поступила в редакцию 17.01.2023 г.
The article was submitted to the journal on 17.01.2023