

ВЛИЯНИЕ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ И СОЧЕТАННОЙ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИИ И АДСОРБЦИИ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ТАКРОЛИМУСА В КРОВИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Курчатова А.Н., Крстич М.

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», отдел трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции, Москва, Российская Федерация

Цель: исследовать влияние гемофильтрации с сочетанной плазмофильтрацией и адсорбцией на концентрацию такролимуса в крови у реципиентов почечного трансплантата. **Методы и результаты.** В исследование включено 8 пациентов, которым была выполнена типичная трансплантация почки и сразу после операции проводилась гемофильтрация в комбинации с сочетанной плазмофильтрацией и адсорбцией с применением картриджа Mediasorb. Установлено, что в ходе процедуры экстракорпоральной гемокоррекции происходит статистически незначимое снижение концентрации такролимуса в крови. Тем не менее концентрация даже после завершения процедуры оставалась в пределах терапевтического диапазона и незначительно отличалась от контрольной точки C_0 . **Заключение.** Сочетанная плазмофильтрация и адсорбция в сочетании с гемофильтрацией является безопасной процедурой у реципиентов почечного трансплантата и не оказывает значимого влияния на концентрацию такролимуса в крови. Тем не менее тенденция к снижению концентрации такролимуса в ходе данных процедур, особенно в полупродленном или продленном варианте, а также у пациентов с низким гематокритом и гипоальбуминемией, требует индивидуального мониторинга.

Ключевые слова: трансплантация почки, концентрация такролимуса, экстракорпоральная гемокоррекция, сочетанная плазмофильтрация и адсорбция, гемофильтрация.

HEMOFILTRATION AND COUPLED PLASMA FILTRATION ADSORPTION IMPACT ON TACROLIMUS BLOOD CONCENTRATION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Vatazin A.V., Zulkarnayev A.B., Kurchatova A.N., Krstich M.

Government Budget Health Institution of Moscow region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute», Division of Transplantation, nephrology and surgical hemocorrection, Moscow, Russian Federation

Aim. To study the effect of hemofiltration and coupled plasma filtration adsorption on tacrolimus blood concentration in renal transplant recipients. **Methods and results.** The study included 8 renal transplant recipients. In these patients immediately after the operation was performed the coupled plasma filtration adsorption with hemofiltration using a cartridge Mediasorb to reduce the severity of reperfusion injury. We have found that during this extracorporeal blood correction procedure there was statistically not significant decrease of tacrolimus blood concentration. However, concentration of tacrolimus remained in the therapeutic range even after the procedure and it was not significantly different from the control point C_0 . **Conclusion.** Coupled plasma filtration adsorption is safe in renal transplant recipients and has no significant impact on tacrolimus blood concentration. However, the downward trend in the concentration of tacrolimus in the course of these procedures, especially in continuous or semicontinuous mode, as well as in patients with low hematocrit and hypoalbuminemia, requires individual monitoring.

Key words: renal transplantation, tacrolimus concentration, extracorporeal haemocorrection, coupled plasma filtration adsorption, hemofiltration.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря прогрессу в разработке иммуносупрессивных препаратов удалось значительно сократить число эпизодов острого отторжения и повысить выживаемость почечных аллотрансплантатов.

Современные иммуносупрессивные препараты, применяемые в трансплантологии, имеют достаточно узкий терапевтический диапазон. На всех сроках послеоперационного периода стабильность терапевтической концентрации компонентов иммуносупрессии является важным условием сохранения зыбкого баланса между отторжением и побочными эффектами препаратов, таких как нефротоксичность, посттрансплантационный сахарный диабет, повышение риска развития инфекций и др.

В настоящее время для профилактики лечения различных осложнений после трансплантации почки активно применяются методы экстракорпоральной гемокоррекции: плазмаферез, каскадная плазмофильтрация, гемофильтрация, сорбция. Выраженность влияния различных методик на концентрацию компонентов иммуносупрессии и их метаболитов зависит от множества факторов: размер молекул, объем распределения, гидрофобность/гидрофильность молекул, степень связывания с белками и клетками крови и др.

В своей работе мы используем сочетанную плазмофильтрацию и адсорбцию в сочетании с гемофильтрацией (СПФА+ГФ) для коррекции системной воспалительной реакции и метаболических расстройств при гнойно-септических осложнениях, тяжелом сепсисе и септическом шоке. Также мы применяем СПФА+ГФ для снижения тяжести реперфузионного повреждения почечного трансплантата (результаты этой работы скоро будут опубликованы). Эта процедура позволяет значительно снизить концентрацию цитокинов и других медиаторов – рис. 1 [1, 2].

В качестве индукции иммуносупрессии широко применяется препарат базиликсимаб – химерное моноклональное антитело к α-цепи рецептора ИЛ-2. Плазмаферез способен значительно снижать концентрацию этого препарата в крови, в связи с чем для обеспечения терапевтического действия требуется дополнительное введение [3]. При этом значительное снижение концентрации базиликсимаба также происходит в результате нескольких сеансов двойной каскадной плазмофильтрации. [4]. Также, по мнению авторов, нет значительного влияния концентрации плазмафереза на концентрацию такролимуса в крови [5, 6].

Влияние гемодиализации на концентрацию ингибиторов кальциневрина в крови до конца не

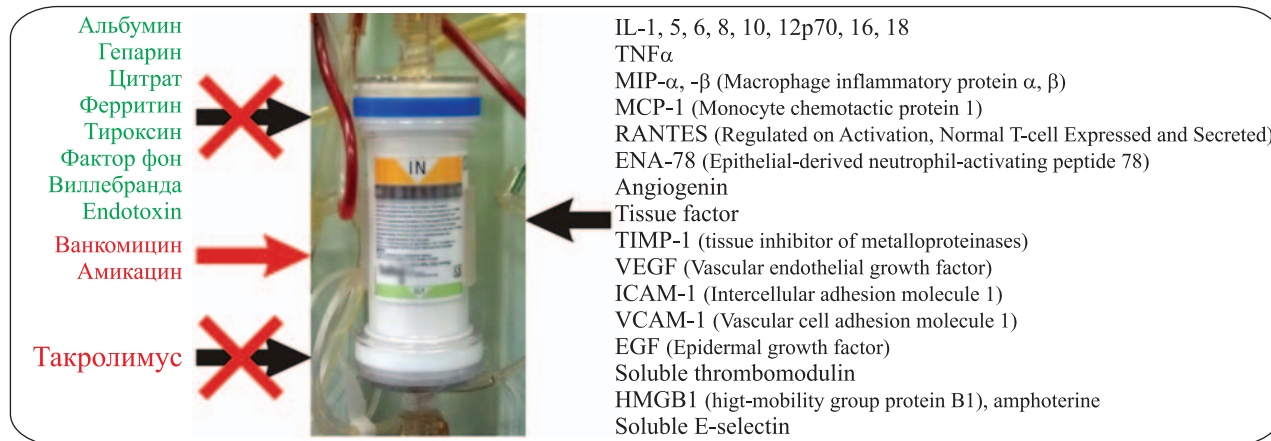


Рис. 1. Субстанции, сорбируемые в картридже Mediasorb

Ватазин Андрей Владимирович – д. м. н., профессор, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». *Зулькарнаев Алексей Батыргараевич* – к. м. н., доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции того же института. *Курчатова Анна Николаевна* – заведующая лабораторией того же института. *Крстич Мирослав* – к. м. н., старший научный сотрудник хирургического отделения органного донорства того же института.

Для корреспонденции: Зулькарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 6. Тел.: +7-916-705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

Vatazin Andrej Vladimirovich – professor, Head of transplantation nephrology and surgical blood correction division, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russian Federation. *Zulkarnayev Aleksey Batyrgaraevich* – associate professor of transplantation, nephrology and surgical blood correction department at the same institute. *Kurchatova Anna Nikolaevna* – head of the laboratory at the same institute. *Krstich Miroljub* – Senior research fellow of the surgical department of organ donation at the same institute.

For correspondence: Zulkarnayev Aleksey Batyrgaraevich. Address: 129110, Moscow, Shchepkina St., 61/2, Building 6. Tel.: +7-916-705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

изучено. По мнению ряда авторов, в результате даже продленной гемодиализации не происходит значительного снижения сывороточной концентрации такролимуса [7, 8] и циклоспорина [9], а коррекция дозы не требуется. В то же время, по мнению Tsubo T. et al., продленная гемодиализация может приводить к снижению концентрации такролимуса в крови на 11,3% [10]. При этом работы такого плана крайне редки.

Несколько иное влияние оказывает гемофильтрация и гемодиализация на концентрацию в крови микофенолатов. В результате продленной гемофильтрации и гемодиализации не происходит значительного снижения концентрации микофеноловой кислоты, однако отмечается снижение на 13% ее основного метаболита – глюкуронида. При этом, несмотря на то что глюкуронид фармакологической активностью не обладает, может изменяться концентрация микофеноловой кислоты в крови в результате изменения их соотношения и конкурентного связывания с альбумином. В связи с этим может потребоваться лабораторный контроль [11]. Также известно, что и гемодиализ может приводить к снижению концентрации глюкуронида микофеноловой кислоты (но не самой микофеноловой кислоты) в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки [12].

У пациентов на перитонеальном диализе может значительно снижаться концентрация микофеноловой кислоты в результате ее поступления в диализирующий раствор [13].

В составе контура для СПФА применяется картридж для сорбции цитокинов – Mediasorb. Известно, что этот картридж также способен сорбировать и некоторые антибиотики, в частности гентамицин, амикацин и ванкомицин. Такролимус также может быть отнесен к группе природных макролидов. Степень влияния СПФА на динамику концентрации такролимуса неизвестна.

Цель исследования: исследовать влияние гемофильтрации с сочетанной плазмофильтрацией и адсорбцией на концентрацию такролимуса в крови у реципиентов почечного трансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с участием 8 реципиентов почечного трансплантата, которым непосредственно после трансплантации почки проводилась СПФА+ГФ в течение 8–12 часов с целью снижения тяжести реперфузионного повреждения. Схема СПФА+ГФ представлена на рис. 2.

СПФА+ГФ проводили на аппарате Lynda (Bellco) с применением картриджа Mediasorb. Поскольку в контуре предусмотрен гемофильтр, одновременно проводили гемофильтрацию в режиме постдилю-

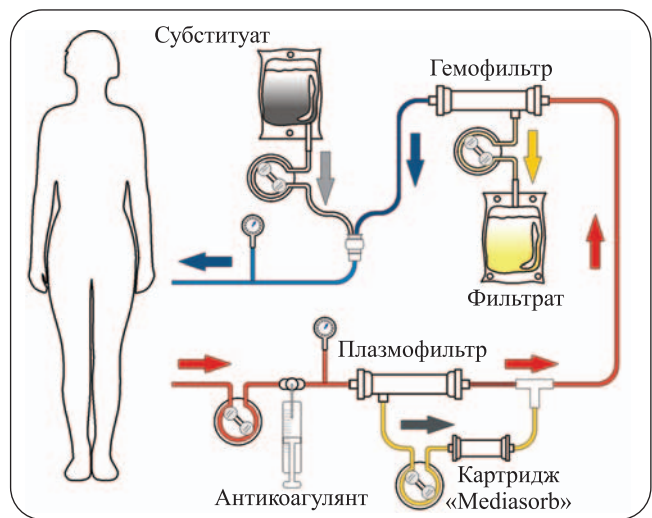


Рис. 2. Схема сочетанной плазмофильтрации и адсорбции в комбинации с гемофильтрацией

ции. Доза гемофильтрации находилась в интервале 30–40 мл/кг/ч. У каждого больного проведена одна процедура.

Кровь для анализа получали из магистралей «in» и «out» на различных этапах лечения: после трансплантации до начала СПФА+ГФ, через 4, 6, 8 и 12 часов после трансплантации. В течение первой недели после трансплантации проводился лабораторный контроль концентрации такролимуса в крови – точка C_0 , т. е. перед приемом очередной дозы препарата.

Пациенты обеих групп получали в качестве базовой иммуносупрессии такролимус (0,2 мг/кг за 1–2 часа до начала трансплантации), микофенолата мофетил (1 г, за 1–2 часа до начала трансплантации). Индукционная терапия включала метилпреднизолон (500–1000 мг внутривенно перед началом перфузии почки в организме реципиента) и базиликсимаб (20 мг внутривенно капельно непосредственно перед началом трансплантации).

Всем больным была выполнена типичная трансплантация трупной донорской почки. Операции длились от 2 до 4,5 часа.

Определение концентрации такролимуса в крови производилось при помощи хемилюминесцентного иммунологического исследования на комплексном анализаторе «Architect I 1000».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кривая концентрации в крови такролимуса представлена на рис. 3.

Как показал дисперсионный анализ с повторными измерениями, динамика концентрации такролимуса в крови была статистически не значима ($p = 0,564$). Тем не менее через 4 часа СПФА+ГФ концентрация такролимуса даже несколько увели-

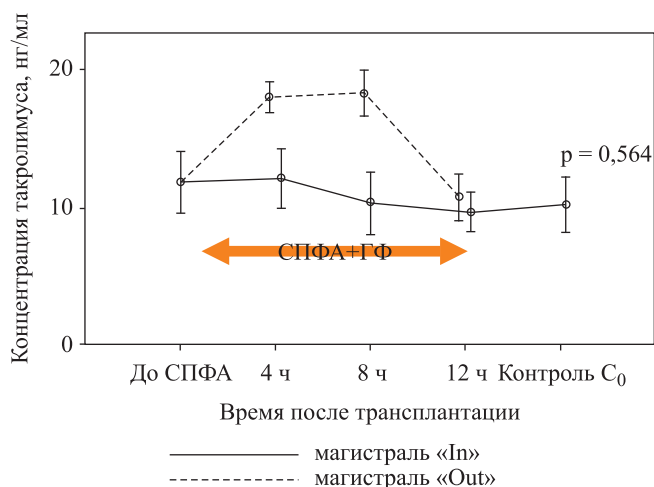


Рис. 3. Динамика концентрации такролимуса в крови в ходе лечения

чилась (на 2,5%), а затем снизилась: на 11,8% через 8 часов и на 18,5% через 12 часов. Тем не менее концентрация такролимуса оставалась в пределах терапевтической.

Значительный рост концентрации такролимуса в магистральной «out», на наш взгляд, можно объяснить гемоконцентрацией, так как гемофильтрация проводилась в режиме дегидратации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация такролимуса в крови у реципиентов почечного трансплантата подвержена значительной вариабельности в связи с индивидуальными особенностями метаболизма – активности цитохрома P450. Известно, что среднее время достижения пиковой концентрации такролимуса в крови 1–2 часа – это время, как правило, приходилось на интраоперационный период. Тот факт, что у реципиентов почечного трансплантата отмечается сильная корреляция C₀ и AUC (area under curve – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время») – r = 0,89, что свидетельствует о достаточно хорошей предсказуемости динамики концентрации [14].

Было установлено, что СПФА+ГФ может способствовать некоторому, в нашем исследовании – статистически не значимому, снижению концентрации. Обращает на себя внимание наиболее интенсивное снижение концентрации такролимуса в интервале 4–8 часов выполнения процедуры. В этот период осуществлялась наиболее интенсивная дегидратация. Это подтверждается стабильным ростом концентрации такролимуса в магистральной «out».

Вероятно, происходит незначительная сорбция в картридже Mediasorb, на мембране гемофильтрации или конвекционное удаление такролимуса. В то же время концентрация все равно находилась в пределах «терапевтического окна» у всех больных.

Тот факт, что СПФА+ГФ не оказывает выраженного влияния на концентрацию такролимуса в крови, можно объяснить несколькими факторами. Молекула такролимуса в значительной степени (>98%) связывается с белками и клетками крови (в большей степени с альбумином и эритроцитами), в результате чего при гемофильтрации не происходит значительного удаления. Однако на концентрацию такролимуса в крови оказывают влияние такие факторы, как концентрация альбумина и гематокрит. Фармакологически активной является свободная форма такролимуса, на концентрацию которой потенциально может иметь влияние гемофильтрация. При снижении гематокрита и концентрации альбумина клиренс такролимуса может возрастать.

Кроме того, такролимус присутствует в плазме в достаточно низкой концентрации – распределение в цельной крови и плазме составляет примерно 20:1. Поэтому плазмасорбция обладает меньшим потенциалом в удалении такролимуса, чем может обладать гемосорбция.

Следует учитывать, что в данной работе мы исследовали динамику концентрации такролимуса у больных непосредственно после трансплантации почки. При этом известно, что естественный клиренс такролимуса уменьшается почти на треть с увеличением срока послеоперационного периода. Поэтому при проведении СПФА+ГФ у больных на более поздних сроках, например, у больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями, динамика концентрации такролимуса может быть несколько иной.

ВЫВОДЫ

Сочетанная плазмофильтрация и адсорбция в сочетании с гемофильтрацией является безопасной процедурой у реципиентов почечного трансплантата и не оказывает значимого влияния на концентрацию такролимуса в крови. Тем не менее тенденция к снижению концентрации такролимуса в ходе данных процедур, особенно в полупродленном или продленном варианте, а также у пациентов с низким гематокритом и гипоальбуминемией требует индивидуального мониторинга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mao H.J., Yu S., Yu X.B. et al. Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Int. J. Artif. Organs*. 2009. 32 (1): 31–38.
2. Formica M., Inguaggiato P., Bainotti S., Wratten M.L. Coupled plasma filtration adsorption. *Contrib. Nephrol.* 2007; 156: 405–410.

3. Okechukwu C.N., Meier-Kriesche H.U., Armstrong D. et al. Removal of basiliximab by plasmapheresis. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37 (1): E11.
4. Nojima M., Yoshimoto T., Nakao A. et al. Sequential blood level monitoring of basiliximab during multisession plasmapheresis in a kidney transplant recipient. *Transplant. Proc.* 2005; 37 (2): 875–878.
5. Hale G.A., Reece D.E., Munn R.K. et al. Blood tacrolimus concentrations in bone marrow transplant patients undergoing plasmapheresis. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25 (4): 449–451.
6. Przepiorka D., Suzuki J., Ippoliti C. et al. Blood tacrolimus concentration unchanged by plasmapheresis. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1994; 51: 1708.
7. Kishino S., Takekuma Y., Sugawara M. et al. Influence of continuous venovenous haemodiafiltration on the pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant recipients with small-for-size grafts. *Clin. Transplant.* 2003; 17 (5): 412–416.
8. Venkataramanan R., Jain A., Warty V.S. et al. Pharmacokinetics of FK 506 in transplant patients. *Transplant. Proc.* 1991; 23 (6): 2736–2740.
9. Munar M.Y., Doyle I.C., Meyer M.M. Cyclosporine and vancomycin disposition during continuous venovenous hemodiafiltration. *Ann. Pharmacother.* 1995; 29 (4): 374–377.
10. Tsubo T., Iwakawa T., Muraoka M. et al. Elimination of FK-506 by continuous hemodiafiltration in a liver transplant patient. *ASAIO J.* 1997; 43 (4): 363–364.
11. Cussonneau X., Bolon-Larger M., Prunet-Spano C. et al. Evaluation of MPA and MPAG removal by continuous venovenous hemodiafiltration and continuous venovenous hemofiltration. *Ther. Drug Monit.* 2008; 30 (1): 100–102.
12. Zanker B., Schleibner S., Schneeberger H. et al. Mycophenolate mofetil in patients with acute renal failure: evidence of metabolite (MPAG) accumulation and removal by dialysis. *Transpl. Int.* 1996; 9 (Suppl. 1): S308–310.
13. Morgera S., Budde K., Lampe D. et al. Mycophenolate mofetil pharmacokinetics in renal transplant recipients on peritoneal dialysis. *Transpl. Int.* 1998; 11 (1): 53–57.
14. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Сообщение I. *Нефрология.* 2007; 11 (2): 7–25.
Klim F. Tacrolimus in renal transplantation. Report I. *Nefrologija.* 2007; 11 (2): 7–25. [In Rus]

Статья поступила в редакцию 10.02.2014 г.