

# ОБОБЩЕНИЕ ПЕРВОГО В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОПЫТА СИСТЕМАТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ ЭВЕРОЛИМУСА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

*И.В. Ульянкина<sup>1</sup>, А.Е. Скворцов<sup>2</sup>, А.Н. Ананьев<sup>2</sup>, А.А. Кутенков<sup>1</sup>, Д.О. Кузьмин<sup>1</sup>,  
В.С. Дайнеко<sup>1</sup>, Д.В. Гоголев<sup>2</sup>, О.Н. Резник<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Введение.** Увеличение доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями (ДРК), ставит вопрос об оптимизации схем иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Применение схем с включением m-TOR-ингибиторов при трансплантации почек (Тх почек) от ДРК позволяет снизить уровень циклоспорина (ЦсА), минимизируя его нефротоксичность. В настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации ЦсА и эверолимуса в различных клинических ситуациях. Нами предпринята попытка обобщить собственный, первый в России, 5-летний опыт применения эверолимуса. **Материалы и методы.** Были исследованы результаты пересадок контралатеральных почек ( $n = 41$ ), полученных от ДРК, из числа этих реципиентов была сформирована группа сравнения ( $n = 19$ ), пациенты которой получали стандартную ИСТ (ЦсА, микофенолаты, стероиды), и исследуемая группа ( $n = 22$ ), пациенты которой получили контралатеральную почку и иммуносупрессию, с ранней (начиная с 90-го дня после ТП) конверсией от ММФ на эверолимус в дозе 1,5 мг/сут (целевая концентрация – 3–6 нг/мл). Одновременно с назначением эверолимуса снижалась дозировка неорала сразу на 50%, а затем в соответствии с целевой концентрацией (С0 30–50 нг/мл). Постепенно минимизировались доза стероидов у пациентов исследуемой группы. **Результаты.** Обе группы были сопоставимы по уровню креатинина и СКФ до 3 месяцев после ТП. В результате введения новой схемы ИСТ в исследуемой группе к 60 месяцам после ТП креатинин составил  $149,27 \pm 42,68$  мкмоль/л, в группе сравнения –  $209,87 \pm 39,56$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ . В контрольной группе отмечалось снижение СКФ до  $27,50 \pm 7,39$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в исследуемой –  $46,21 \pm 15,17$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ . **Выводы.** Ранняя конверсия на эверолимус показана в случаях Тх почек, полученных от ДРК. Разработанная схема позволяет минимизировать дозу ИКН, что снижает проявления нефротоксичности, без ущерба для общей эффективности терапии, обеспечивает профилактику ХТН, стабильную функцию почек в долгосрочном периоде, способствует выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов.

*Ключевые слова:* доноры с расширенными критериями, иммуносупрессивная терапия, ингибиторы кальциневрина, циклоспорин, такролимус, эверолимус.

**Для корреспонденции:** Резник Олег Николаевич. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Тел. (921) 935-51-91. E-mail: onreznik@gmail.com

**For correspondence:** Reznik Oleg Nikolaevich. Address: 6–8, Lev Tolstoy st., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. Tel. (921) 935-51-91. E-mail: onreznik@gmail.com

# FIRST EXPERIENCE IN SYSTEMIC ADMINISTRATION OF EVEROLIMUS IN RENAL TRANSPLANTATION FROM EXPANDED CRITERIA DONORS IN RUSSIAN FEDERATION

I.V. Uliyankina<sup>1</sup>, A.E. Skvortsov<sup>2</sup>, A.N. Ananiev<sup>2</sup>, A.A. Kutenkov<sup>1</sup>, D.O. Kuzmin<sup>1</sup>,  
V.S. Daineko<sup>1</sup>, D.V. Gogolev<sup>2</sup>, O.N. Reznik<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze State Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

**Introduction.** Kidney transplant (KTx) with reduced functional reserve is more sensitive to the toxic effects of calcineurin inhibitors (CNI). Immunosuppressive therapy (IST) approach with m-TOR inhibitors in case of KTx from expanded criteria donors (ECD) leads to decreasing levels of cyclosporine (CsA) in the blood. Despite the presence of international pilot studies we do not have yet clear recommendation as to combination of CsA and Everolimus. In this article, we presented 5-year results of the first Russian experience of systematic administration of Everolimus as a basic IST in KTx from ECDs. **Materials and methods.** The group of recipients (n = 41) having received bilateral kidney transplants from the same ECDs was analyzed. Comparison group (n = 19) received standard IST consisting of CsA, MMF and steroids. Study group included 22 recipients who received kidneys from the same ECDs and IST based on early (starting from the 90th day after transplantation) conversion from MMF to Everolimus – 1.5 mg/day (target concentration – 3–6 ng/mL). Simultaneously with the administration of Everolimus, dosing of Neoral dropped immediately by 50%, and then, in accordance with the target concentration (C0 30–50 ng/mL). Dosage of steroids in patients of the study group was gradually minimized. **Results.** Both groups were comparable in terms of serum creatinine level and glomerular filtration rate (GFR) up to 3 months after transplantation. As a result of the introduction of a new IST scheme in the study group, serum creatinine level in 60 months after KTx was  $149.27 \pm 42.68 \mu\text{mol/L}$ , in the comparison group –  $209.87 \pm 39.56 \mu\text{mol/L}$ ;  $p < 0.05$ . In the control group GFR reduced to  $27.50 \pm 7.39 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , in the study group it was  $46.21 \pm 15.17 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ,  $p < 0.05$ . **Conclusion.** Early administration of Everolimus is strongly recommended in all cases of ECD KTx. This approach helps minimize CNI nephrotoxicity, provides the prevention of chronic allograft nephropathy, enables the stable renal function, and contributes to the survival of renal transplant recipients.

*Key words: expanded criteria donors, immunosuppressive therapy, calcineurin inhibitors, Cyclosporine, Tacrolimus, Everolimus.*

## ВВЕДЕНИЕ

Наиболее значимые успехи в трансплантации почки связаны с внедрением в клиническую практику иммуносупрессивных препаратов группы ингибиторов кальциневрина – циклоспорина (CyA), такролимуса (Tas) и группы микофенолатов (ММФ, микофеноловая кислота), что привело к существенному снижению частоты острого отторжения и улучшению краткосрочной выживаемости трансплантата. Однако к 10–15 годам после пересадки выживаемость трансплантатов составляет около 50%, в основном за счет развития и прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) [1, 2]. Известно, что одним из побочных эффектов применения ингибиторов кальциневрина (ИК) является хронический спазм приносящей артериолы почечного клубочка, приводящей к последующей ишемии почки, каскаду патологических эффектов, которые заканчиваются формированием интерстициального фиброза и атрофии почечных

канальцев [3, 4]. Поэтому проблема предупреждения и лекарственной коррекции ИКН-нефротоксичности находится в настоящее время в центре внимания врачей-трансплантологов [5–9]. В современной клинической практике трансплантации почки режим *de novo* применения комбинации эверолимуса, под контролем концентрации в сочетании со сниженной дозировкой циклоспорина (RD-CsA), кортикостероидами и индукцией базиликсимабом представляет собой альтернативу стандартной терапии на основе высоких доз ИКН с точки зрения эффективности, безопасности и переносимости [10–14]. Итак, основной проблемой современной трансплантации почек является изменение нозологического профиля посмертных доноров почек, основными из которых стали пациенты, умершие в результате сосудистых катастроф. Проблема предупреждения и лекарственной коррекции ИКН-нефротоксичности становится особенно актуальной в связи с постоянно возрастающим дефицитом донор-

ских органов и все более частым использованием в клинической практике почек, полученных от доноров с расширенными критериями (ДРК) – *expanded criteria donors* [14–17]. Так, в Санкт-Петербурге в период с 2013-го по 2015 г. доля доноров, причиной смерти которых стали сосудистые заболевания, увеличилась до 82%. Пересадка от «субоптимальных» доноров показана в первую очередь пациентам старшей возрастной группы [18, 19]. Результатом многих репрезентативных ретроспективных исследований стало формирование в США специального национального листа ожидания реципиентов почек от доноров с расширенными критериями, куда входит до 47% всех реципиентов [20–24]. Во всех странах мира, в том числе и в России, отмечается неуклонный рост числа больных, получающих заместительную диализную терапию. Среди диализных пациентов значительно возросла доля пожилых (старше 60–65 лет), что получило название «геронтологизации диализной популяции». По данным регистра Российского диализного общества, в нашей стране доля диализных пациентов в возрасте 65 лет и старше составила 10%. Число больных, чей возраст находится в пределах от 55 до 64 лет – 19,1%. В муниципальных гемодиализных центрах Санкт-Петербурга среди 1009 человек треть пациентов оказалась в возрасте от 60 до 80 лет [14, 25]. Как считает большинство нефрологов, почки, полученные от пожилых пациентов, не являются идеальными: снижена кортикальная почечная масса, сопутствует гипертензивное повреждение, что приводит к снижению почечной функции трансплантата [26, 27]. Возраст донора старше 60 лет увеличивает риск дисфункции почки на 70% [28]. Исходно функциональное состояние таких трансплантатов оказывается дискредитированным: происходит снижение кортикальной почечной массы, сопутствующее повреждение из-за гипертонии и распространенного атеросклероза, что, в конечном итоге, приводит к снижению и последующей утрате почечной функции трансплантата [29, 30]. В то же время использование органов от ДРК может сделать доступнее оказание трансплантационной помощи пациентам старшей возрастной группы [31], у которых ограничено время ожидания и доля которых ежегодно увеличивается в общей диализной популяции [14]. Чтобы сделать пересадку почки доступной и эффективной для данной группы пациентов, необходимы новые схемы иммуносупрессии. В этом контексте рассматриваются ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (mTOR) [32]. Применение mTOR-ингибиторов позволяет снизить уровень циклоспорина в крови, снижая, таким образом, нефротоксичность без ущерба для общей эффективности иммуносупрессии [17, 33–38].

В современной клинической практике трансплантации почки режим *de novo* применения комбинации эверолимуса, под контролем концентрации в сочетании со сниженной дозировкой циклоспорина (RD-CsA), кортикостероидами и индукцией базиликсимабом представляет собой альтернативу стандартной терапии на основе высоких доз ИКН с точки зрения эффективности, безопасности и переносимости [10–12, 39, 40]. Какие же фармакологические особенности эверолимуса позволяют применение новых схем иммуносупрессии? Доклинические исследования эверолимуса показывают, что в то время как циклоспорин действует вскоре после активации Т-клеток, блокируя ранние этапы транскрипции Т-лимфоцит-специфичных генов, эверолимус действует на более поздних фазах клеточного цикла, блокируя пролиферацию клеток под действием факторов роста. Именно это различие обеспечивает синергизм действия эверолимуса и циклоспорина, подтвержденный в исследованиях по пролиферации лимфоцитов *in vitro* [13], а также *in vivo* на моделях трансплантации и аутоиммунных заболеваний у грызунов [41]. С учетом того что циклоспорин и ингибиторы m-TOR характеризуются различным спектром побочных эффектов [42], их комбинирование позволяет расширить терапевтическое окно для каждого из препаратов. В пилотных клинических исследованиях эверолимус применялся в сочетании со стандартными дозами циклоспорина [43]. Был показан неблагоприятный эффект этой схемы в отношении функции трансплантата из-за нефротоксического действия циклоспорина в стандартных дозах в присутствии фиксированных доз эверолимуса (1,5 или 3,0 мг/день) [44]. В дальнейшем исследовалось применение эверолимуса в сочетании со сниженной дозировкой ИКН (CsA), что позволило сохранить и высокую иммуносупрессивную эффективность, и удовлетворительную функцию почечных трансплантатов [10, 45, 46]. В исследовании CRAD001A2309 [11, 12] были показаны эффективность и безопасность применения сниженной дозировки циклоспорина в сочетании с эверолимусом по сравнению со стандартной терапией на основе ММФ и полной дозировки циклоспорина у *de novo* реципиентов почки на протяжении 24 месяцев наблюдения. Пациенты (833 *de novo* реципиентов почки в 79 центрах во всем мире) были рандомизированы в три группы: эверолимус 1,5 мг/сут + сниженная дозировка циклоспорина; эверолимус 3 мг/сут + сниженная дозировка циклоспорина, микофеноловая кислота в дозе 1,44 г/сут + стандартная дозировка циклоспорина. Все пациенты получали индукцию базиликсимабом (по 20 мг в день 0 и день 4) и кортикостероиды в соответствии с практикой центра (табл. 1).

Таблица 1

## Ключевые результаты испытания CRAD001A2309

## Clinical trial results – CRAD001A2309

| Показатель   | Группа микофеноловой кислоты | Группа эверолимуса |               |
|--|------------------------------|--------------------|---------------|
|  |                              | C0 3–8 нг/мл       | C0 6–12 нг/мл |
| Целевой уровень СуА 6–24 мес., нг/мл                                     | 100–250                      | 25–50              |               |
| Скорость клубочковой фильтрации MDRD 24 мес., мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 50,5                         | 52,2               | 49,4          |
| НЯ, приведшие к отмене лечения, %  | 20,5                         | 28,5               | 30,6          |

Через 12 месяцев в группе эверолимуса средняя дозировка циклоспорина А была на 60% ниже, чем в группе контроля [12]. При анализе СКФ (MDRD) к 24-му месяцу в группе эверолимуса число пациентов с уровнем СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> было выше, чем в группе со стандартной терапией (рис. 1). Усредненные уровни СКФ, полученные во всех группах проведенного исследования, были сопоставимы. При целевой концентрации эверолимуса 3–8 нг/мл эффективность терапии была сопоставима с таковой при показателе 6–12 нг/мл, функциональные показатели почек были лучше, также было отмечено отсутствие ряда значимых нежелательных эффектов.

Таким образом, эверолимус с целевой концентрацией 3–8 нг/мл в сочетании с более чем на 60%

сниженной дозировкой циклоспорина обеспечивает такую же высокую эффективность иммуносупрессии, как и стандартная терапия на основе микофеноловой кислоты в сочетании с полной дозировкой циклоспорина на протяжении двух лет наблюдения. В отличие от группы сравнения в группе эверолимуса отмечена низкая частота острого отторжения, требующего терапии, цитомегаловирусной инфекции и ВК-вирусной инфекции [47, 48].

Применение комбинации эверолимуса с такролимусом было изучено в рандомизированном, открытом клиническом испытании фазы III [49] у *de novo* реципиентов почки (CRAD001A2426). При сочетании эверолимуса с такролимусом следует учитывать фармакокинетические особенности взаимодействия этих препаратов, приводящие к снижению

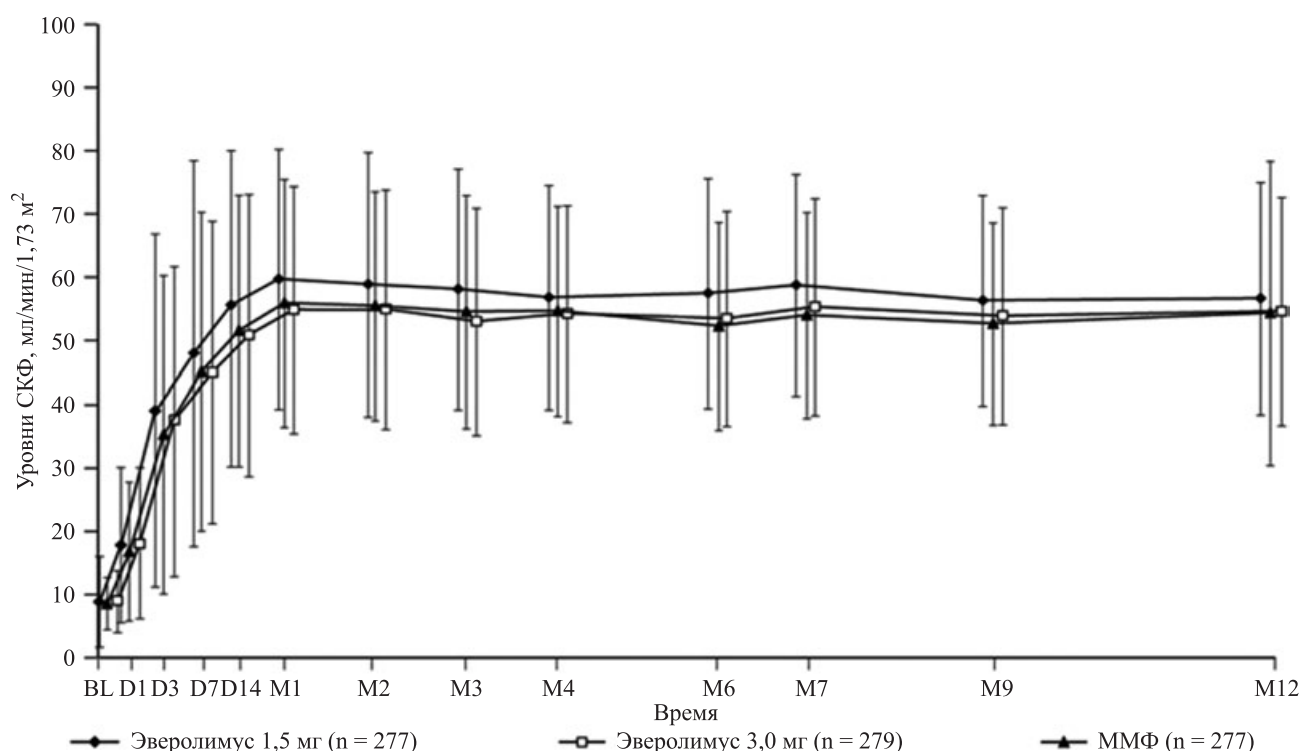


Рис. 1. Уровни СКФ для различных ветвей исследования [11], рассчитанные по формуле MDRD (Modification of diet in renal disease). Шкала времени неравномерная: BL – момент операции по трансплантации, Di – день после операции, Mi – месяц после операции

Fig. 1. GFR levels for different groups [11] by MDRD (modification of diet in renal disease). BL – the time of transplant surgery; Di – day after surgery; Mi – month after surgery



их эффективности [50]. Поэтому полученные результаты и обеспечение целевого уровня эверолимуса были достигнуты при дозировке эверолимуса 3 мг/сут, в отличие от циклоспорина, когда требуется применение в два раза меньшей дозы эверолимуса в такой комбинации.

Итак, основной проблемой современной трансплантации почек является изменение нозологического профиля посмертных доноров почек, основными из которых стали пациенты, умершие в результате сосудистых катастроф. При существенном увеличении доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями (ДРК), становится актуальным вопрос об оптимизации схем иммуносупрессивной терапии. Почечный трансплантат, чей функциональный ресурс дискредитирован общим атеросклеротическим процессом, более чувствителен к токсическому (сосудосуживающему) воздействию ингибиторов кальциневрина (ИКН), что требует индивидуального подхода к супрессии. Применение схем с включением m-TOR-ингибиторов при трансплантации почек от ДРК позволяет снизить уровень циклоспорина (ЦсА), минимизируя его нефротоксичность. В настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации ЦсА и эверолимуса в различных клинических ситуациях. Нами предпринята попытка обобщить собственный, первый в России систематический опыт применения эверолимуса.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы были исследованы результаты пересадок контралатеральных почек ( $n = 41$ ), полученных от одних и тех же ДРК (табл. 2).

Из числа реципиентов, получивших трансплантат от ДРК, были сформированы группа сравнения ( $n = 19$ ), пациенты которой получали стандартную иммуносупрессивную терапию (ЦсА, микофенолаты, стероиды), и исследуемая группа ( $n = 22$ ), пациенты которой получили контралатеральную почку от того же донора и иммуносупрессивную терапию, основанную на ранней (начиная с 90-го дня после ТП) конверсии от ММФ на эверолимус в дозе 1,5 мг/сут (целевая концентрация – 3–6 нг/мл). Одновременно с назначением эверолимуса происходило снижение дозировки неорала сразу на 50%, а затем в соответствии с целевой концентрацией (С0 30–50 нг/мл). Период наблюдения за реципиентами почечных трансплантатов составил не менее 60 месяцев.

С третьего месяца после трансплантации почки (ТП) реципиенты получали разные схемы иммуносупрессии, соответственно этому были сформированы группа сравнения (№ 1) – 19 реципиентов,

Таблица 2

### Характеристики доноров для реципиентов почки в данном исследовании

#### Donors characteristics in the study

| Показатель                  | Значение ( $n = 24$ ) |
|-----------------------------|-----------------------|
| Пол (М/Ж)                   | 15/9 (63%/37%)        |
| Возраст, годы               | 56,45 ± 8,39          |
| Причина смерти              |                       |
| Черепно-мозговая травма     | 8 (33%)               |
| ОНМК                        | 16 (67%)              |
| Смерть мозга                | 9 (37%)               |
| Асистолические доноры       | 15 (63%)              |
| Диурез за последний час, мл | 336,3 ± 123,2         |
| Креатинин, мкмоль/л         | 106,6 ± 44,9          |
| Дофамин, мкг/кг/мин         | 8,8 ± 3,3             |

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 3

### Целевые концентрации циклоспорина

#### Target concentrations CyA (T0)

| Время после трансплантации, мес. | Целевые концентрации СуА, нг/мл |          |
|----------------------------------|---------------------------------|----------|
|                                  | Группа 1                        | Группа 2 |
| 1                                | 200–230                         | 180–160  |
| 4 (1 месяц после конверсии)      | 150–200                         | 50–60    |
| 24                               | 150–100                         | 30–40    |
| 36                               | 120–100                         | 30–40    |
| 60                               | 110–100                         | 30–40    |

получавших стандартную иммуносупрессивную терапию – и исследуемая группа (№ 2) – 22 реципиента с ранней конверсией на ингибиторы пролиферативного сигнала (в исследовании – эверолимус) в дозе 1,5 мг/сут.

В группе № 1 пациенты получали стандартную дозу циклоспорина (начиная с дозы 6–8 мг/кг/день), и далее доза постепенно снижалась под контролем целевых концентраций препарата в крови (табл. 3), метилпреднизолон (0,6–0,8 мг/кг/день) и препарат группы микофенолатов (Селлсепт – 2000 мг/день или Майфортик – 1440 мг/день).

В группе № 2 пациенты получали изначально сниженную дозу циклоспорина (начиная с дозы 5–6 мг/кг/день), и далее дозу постепенно снижали под контролем целевых концентраций препарата в крови, метилпреднизолон (0,4 мг/кг/день) и препарат группы микофенолатов (Селлсепт – 2000 мг/день, или Майфортик – 1440 мг/день). На 90-й день пациентам этой группы был назначен эверолимус в дозе 1,5 мг/сут; при этом микофенолаты были отменены, а доза циклоспорина была снижена в два раза (в рамках соответствия целевым концентрациям)

(табл. 1). Начальная доза эверолимуса составляла 0,75 мг дважды в день. Последующий режим дозирования определялся достижением целевого уровня С0 концентрации эверолимуса в крови 3–8 нг/мл.

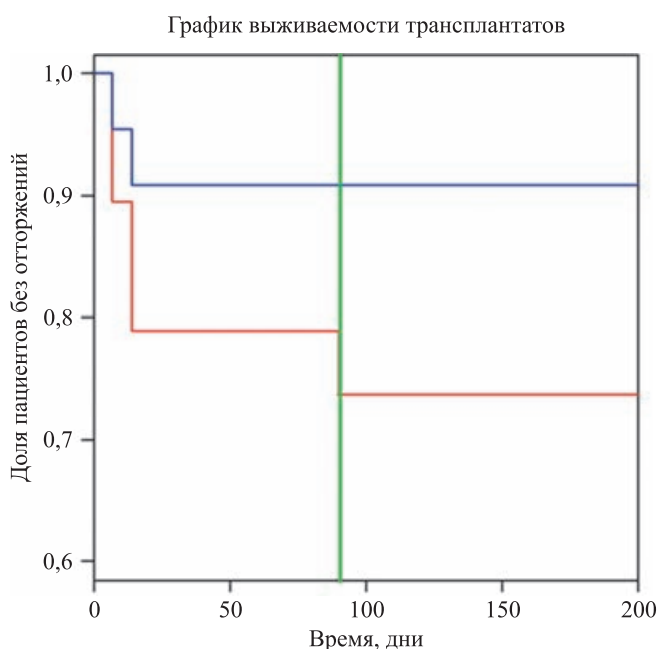


Рис. 2. График Каплана–Мейера для доли пациентов с острым отторжением. Показана группа 1 (красный) и группа 2 с эверолимусом (синий). Зеленая вертикальная линия обозначает момент конверсии на эверолимус в группе 2 (90-й день после трансплантации)

Fig. 2. Kaplan–Meier curves for patients with acute rejection (AR). Group 1 (red) and group 2 with Everolimus (blue). The green vertical line indicates the moment of conversion to Everolimus in group 2 (90 days after Tx)

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Обе группы были сопоставимы по количеству сеансов диализа, полученных в послеоперационном периоде. Хирургические осложнения наблюдались у четырех (21%) реципиентов в подгруппе сравнения и у трех (14%) реципиентов в исследуемой группе ( $p > 0,05$ ). Немедленная функция почечного трансплантата отмечалась у 6 (32%) реципиентов в группе сравнения и у пяти (23%) реципиентов в исследуемой группе. Отсроченная функция наблюдалась у 13 (68%) и 17 (77%) реципиентов соответственно (табл. 4).

Количество кризов отторжения за 60 месяцев наблюдения в группе сравнения составило пять (26%), в исследуемой группе – три (14%) ( $p > 0,05$ ).

Следует особо отметить, что в группе сравнения на фоне применения обычной иммуносупрессии произошла стойкая утрата функции четырех трансплантатов в силу развития ХТН, подтвержденной данными контрольных биопсий, повлекшая возврат пациентов на диализ. Был зафиксирован один летальный исход. В то же время у реципиентов исследуемой группы функция контралатеральных трансплантатов была сохранена (рис. 3, 4).

Через 60 месяцев после трансплантации уровень креатинина в плазме крови составлял  $149,27 \pm 42,68$  мкмоль у пациентов, получающих эверолимус, и  $209,87 \pm 39,59$  мкмоль в группе стандартной терапии (№ 1), что показывает более эффективную работу трансплантата у пациентов, конвертированных на эверолимус в сочетании со сниженной дозировкой циклоспорина (рис. 2). Данные показатели позволяют утверждать о лучших отдален-

Таблица 4

### Характеристика результатов в группе реципиентов, получивших трансплантат от ДРК, при назначении разных схем иммуносупрессивной терапии

#### Recipients characteristics from ESD, with different schemes immunosuppressive therapy

| Характеристики                            | Группа сравнения, n = 19 | Исследуемая группа, n = 22 | p       |
|---|--------------------------|----------------------------|---------|
| Возраст (средний), лет                    | $44,73 \pm 6,35$         | $56,45 \pm 7,91$           | $<0,05$ |
| Срок нахождения на диализной терапии, лет | $3,94 \pm 1,94$          | $6,36 \pm 2,57$            | $<0,05$ |
| П/операционное количество диализов        | $5,78 \pm 5,10$          | $5,63 \pm 3,93$            | $>0,05$ |
| Функция: немедленная/ отсроченная         | 6 (32%)/13 (68%)         | 5 (23%)/17 (77%)           | $>0,05$ |
| Кол-во кризов отторжения                  | 5 (26%)                  | 3 (14%)                    | $>0,05$ |
| Креатинин (1 мес.), мкмоль/л              | $263,01 \pm 48,52$       | $258,04 \pm 20,61$         | $>0,05$ |
| Креатинин (3 мес.), мкмоль/л              | $202,47 \pm 86,64$       | $176,90 \pm 37,27$         | $>0,05$ |
| Креатинин (12 мес.), мкмоль/л             | $185,70 \pm 45,80$       | $141,81 \pm 43,80$         | $<0,05$ |
| Креатинин (24 мес.), мкмоль/л             | $197,94 \pm 57,33$       | $142,72 \pm 46,62$         | $<0,05$ |
| Креатинин (36 мес.), мкмоль/л             | $184,5 \pm 42,81$        | $142,5 \pm 41,95$          | $<0,05$ |
| Креатинин (60 мес.), мкмоль/л             | $209,87 \pm 39,59$       | $149,27 \pm 42,68$         | $<0,05$ |
| СКФ (12 мес.), мл/мин                     | $34,25 \pm 10,68$        | $48,24 \pm 13,6$           | $<0,05$ |
| СКФ (24 мес.), мл/мин                     | $31,14 \pm 11,04$        | $48,05 \pm 13,7$           | $<0,05$ |
| СКФ (36 мес.), мл/мин                     | $33,09 \pm 10,46$        | $48,96 \pm 14,50$          | $<0,05$ |
| СКФ (60 мес.), мл/мин                     | $27,50 \pm 7,39$         | $46,21 \pm 15,17$          | $<0,05$ |

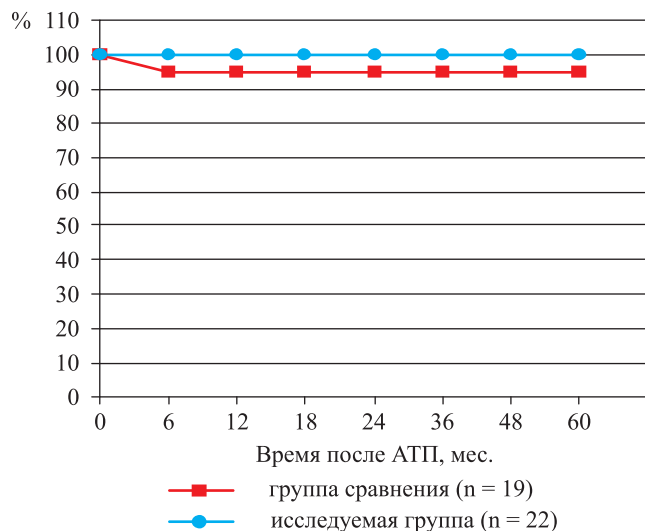


Рис. 3. Выживаемость реципиентов, получивших трансплантат от ДРК (по Kaplan-Maier)

Fig. 3. The survival rate of recipients after Tx from the Expanded criteria donors (ESD) (by Kaplan-Maier)

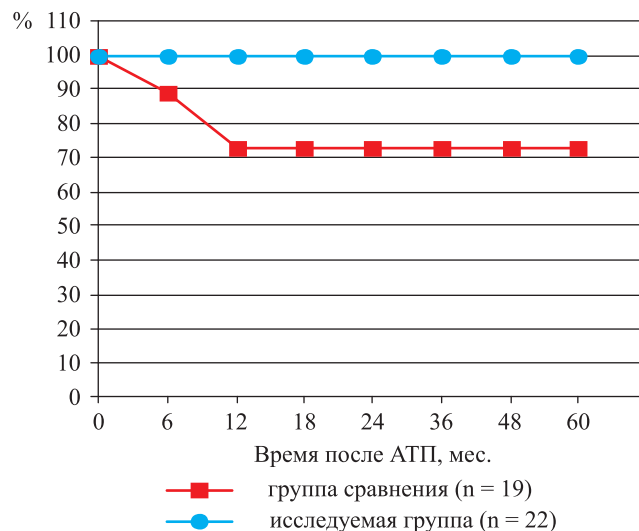


Рис. 4. Выживаемость трансплантатов от ДРК (по Kaplan-Maier)

Fig. 4. The survival rate of kidney grafts from the ESD (by Kaplan-Maier)

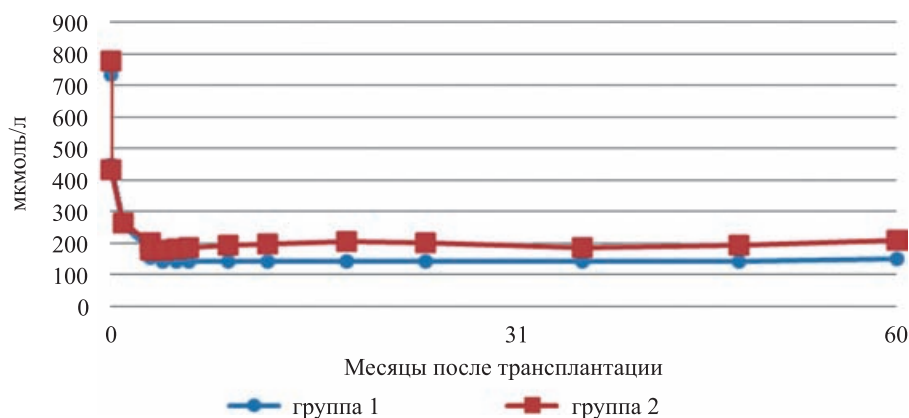


Рис. 5. Уровень креатинина в группе 1 и группе 2 (60 месяцев наблюдения)

Fig. 5. The level of creatinine in the group 1 and group 2 (60 months follow-up)

ных результатах трансплантации в группе № 2. В конечной точке исследования (через 60 месяцев со дня операции), усредненные уровни креатинина являются достоверно различными ( $p < 0,05$ ). Это различие устанавливается на еще более ранних сроках исследования, начиная с 9 месяцев после ТП (рис. 5).

В течение первых трех месяцев после ТП результаты обследования пациентов обеих групп были сопоставимы по показателю СКФ ( $34,36 \pm 7,97$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе сравнения и  $37,73 \pm 13,23$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в исследуемой,  $p > 0,05$ ). На фоне применения новой схемы иммуносупрессии отмечено значимое различие в показателях СКФ через 12 месяцев после ТП ( $34,25 \pm 10,68$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе сравнения и  $48,24 \pm 13,6$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в исследуемой;  $p < 0,05$ ). К 60 месяцам наблюдения в группе сравнения отмечалось снижение СКФ до

$27,50 \pm 7,39$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в исследуемой группе —  $46,21 \pm 15,17$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$  (рис. 6).

Отметим здесь, что примененная в группе № 2 схема с ультранизкими дозировками CsA и стандартными дозами ММФ не могла быть реализована без введения в режим эверолимуса в силу высокого риска острых отторжений, исходя из данных как доклинических исследований [51], так и клинических [52].

Таким образом, по полученным нами данным, было установлено, что в отличие от стандартной иммуносупрессивной терапии на основе полной дозы ИКН ранняя конверсия на эверолимус (через три месяца после трансплантации почки) обеспечивает возможность безопасного снижения доз циклоsporина, сохраняет удовлетворительную функцию трансплантата и приемлемый профиль безопасности.

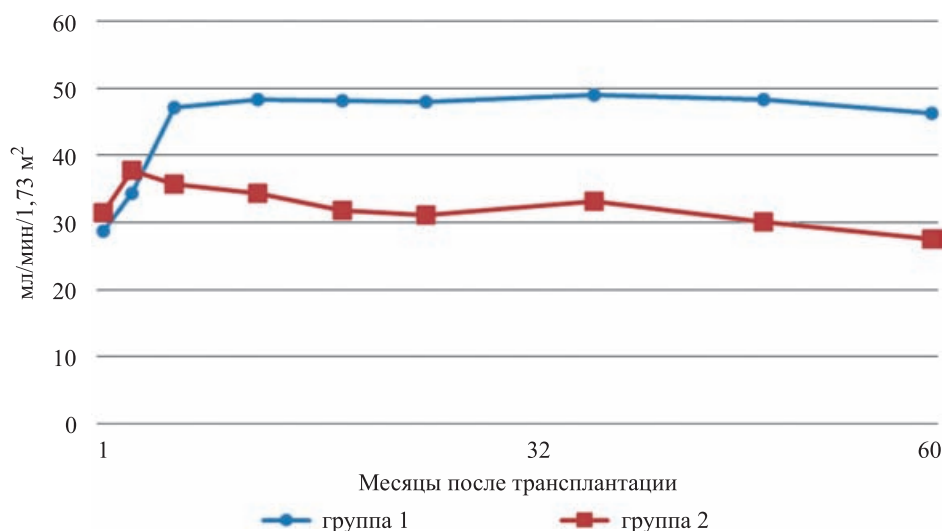


Рис. 6. Уровни СКФ в группе 1 и группе 2 (60 месяцев наблюдения)

Fig. 6. GFR levels in group 1 and group 2 (60 months follow-up)

## ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с нашим опытом применения схемы ранней конверсии на эверолимус при существенном снижении дозировки циклоспорина была достигнута высокая эффективность иммуносупрессии без риска увеличения частоты острого отторжения, а снижение нефротоксичности ИКН позволило обеспечить увеличение выживаемости трансплантатов как в ближайшем, так и в отдаленном периоде наблюдения (5 лет после ТП) за счет профилактики ХТН.

В известном смысле пересадка органов от ДРК становится новой реальностью трансплантации, что требует изменения стандартов иммуносупрессии, в настоящее время считающихся «золотыми». В данной статье мы привели данные о применении эверолимуса в повседневной клинической практике в рамках анализа 5-летнего исследования, проведенного в Санкт-Петербурге, направленного на минимизацию нефротоксического действия циклоспорина у пациентов, получивших почечный трансплантат от ДРК (табл. 2).

Рациональный подход к применению ингибиторов mTOR будет способствовать нивелированию нежелательных явлений стандартной иммуносупрессии и позволит снизить частоту осложнений, представляющих угрозу для жизни в отдаленные сроки после трансплантации. Современные данные клинической практики применения эверолимуса после трансплантации почки убедительно показывают преимущество этих схем в сочетании со сниженной дозировкой ингибиторов кальциневрина, как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности.

## ВЫВОДЫ

Раннее назначение эверолимуса показано во всех случаях использования для пересадки почечных трансплантатов, полученных от ДРК. Разработанная схема позволяет минимизировать дозу ИКН, что снижает проявления нефротоксичности, без ущерба для общей эффективности терапии, обеспечивает профилактику ХТН, стабильную функцию почек от ДРК в долгосрочном периоде, способствует выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (24): 2326–2333.
2. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M et al. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009 Feb; 4 (2): 481–508.
3. Chapman JR. Chronic Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity – Lest We Forget. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (4): 693–697.
4. Nankivell BJ, Wavamunno MD, Borrows RJ et al. Mycophenolate Mofetil Is Associated with Altered Expression of Chronic Renal Transplant Histology. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (2): 366–376.
5. Holdaas H, Midtvedt K, Asberget A. A drug safety evaluation of everolimus in kidney transplantation. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2012; 11 (6): 1013–1022.
6. Brazelton TR, Morris R. Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide. *Curr. Opin. Immunol.* 1996; 8 (5): 710–720.
7. Grinyo JM, Bestard O, Torras J, Cruzado JM. Optimal immunosuppression to prevent chronic allograft dysfunction. *Kidney Int.* 2010; 78 (119): 66–70.



8. Brouard S, Renaudin K, Souillou JP. Revisiting the natural history of IF/TA in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 647–649.
9. Matas AJ. Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 687–692.
10. Tedesco-Silva HJr, Vitko S, Pascual J et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in *de novo* renal transplant recipients. *Transpl. Int.* 2007; 20 (1): 27–36.
11. Tedesco-Silva HJr, Cibrik D, Johnstone T et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1401–1413.
12. Cibrik D, Tedesco-Silva JrH, Vathsala A et al. Randomized Trial of Everolimus-Facilitated Calcineurin Inhibitor Minimization Over 24 Months in Renal Transplantation. *Transplantation.* 2013; 95 (7): 933–942.
13. Kahan BD, Sheena G, Tejpal N et al. Synergistic interactions of cyclosporine and rapamycin to inhibit immune performances of normal human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. *Transplantation.* 1991; 51 (1): 232–239.
14. Резник ОН, Багненко СФ, Мойсюк ЯГ и др. Трансплантация почек от возрастных доноров. Актуальность, первый опыт и перспективы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009; 1: 11–22. Reznik ON, Bagnenko SF, Mojsyuk YaG i dr. Transplantaciya pochkov ot vozrastnykh donorov. Aktual'nost', pervyj opyt i perspektivy. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2009; 1: 11–22.
15. Cohen B, Smits JM, Haase B et al. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2005; 20: 34–38.
16. Meier-Kriesche H, Schold JD, Gaston RS et al. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 1725–1730.
17. Nicholson MJ. Renal transplantation from non-heart-beating donors: Opportunities and Challenges. *Transplantation Reviews.* 2000; 14 (1): 1–17.
18. Arns W, Citterio F, Campistol JM. «Old-for-old» – new strategies for renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 336–341.
19. Carter JT, Chan S, Roberts JP. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2745–2753.
20. Danovitch GM, Gaston RS et al. The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2003; 3 (7): 775–785.
21. Delmonico FL, Wynn JJ. Managing the enlarging waiting list. *Am. J. Transplant.* 2002; 2: 889–890.
22. Port F. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2003; 3 (14): 114–125.
23. Sung RS, Guidinger MK, Lake CD. Impact of the expanded criteria donor allocation system on the use of expanded criteria donor kidneys. *Transplantation.* 2005; 79 (9): 1257–1261.
24. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1725–1729.
25. Резник ОН, Тутин АП, Ульянкина ИВ. Минимизация иммуносупрессии при трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2011; XIII (4): 66–75. Reznik ON, Tutin AP, Ul'yankina IV. Minimizaciya immunosupressii pri transplantacii pochki. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2011; XIII (4): 66–75.
26. Martins PNA, Pratschke J, Pascher A et al. Age and immune response in organ transplantation. *Transplantation.* 2005; 79: 127–132.
27. Matas AJ, Lawson W, McHugh L et al. Employment patterns after successful kidney transplantation. *Transplantation.* 1996; 61: 729–733.
28. Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J et al. Exponentially increased risk of infectious death in older transplant recipients. *Kidney Int.* 2001; 59: 1539.
29. Li YT, Danguilan RA, Cabanayan-Casasola CB et al. Everolimus with reduced-dose cyclosporine in *de novo* renal transplant recipients: Philippine experience. *Transplantation Proceedings.* 2008; 40: 2211–2213.
30. Luke PPW, Ngan CY, Horovitz D. Immunosuppression without calcineurin inhibition: optimization of renal function in expanded criteria donor renal transplantation. *Clin. Transplant.* 2008; 10: 1–7.
31. Arns W, Citterio F, Campistol JM. «Old-for-old» – new strategies for renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 336–341.
32. Grinyo JM, Bestard O, Torras J, Cruzado JM. Optimal immunosuppression to prevent chronic allograft dysfunction. *Kidney Int.* 2010; 78 (119): 66–70.
33. Прокопенко ЕИ. Применение эверолимуса у *de novo* реципиентов почечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010; 2: 74–82. Prokopenko EI. Primenenie ehverolimusa u *de novo* recipientov pochechnogo transplantata. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2010; 2: 74–82.
34. Fellstrom B. Cyclosporinenephrotoxicity. *Transplantation Proceedings.* 2004; 36: 220–223.
35. Giron F, Baez Y, Niño-Murcia A et al. Conversion Therapy to Everolimus in Renal Transplant Recipients: Results After One Year. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 711–713.
36. Inza A, Balda S, Álvarez E et al. Conversion to Everolimus in Kidney Transplant Recipients with Decreased Renal Function. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 2134–2136.
37. Pascual J. The use of everolimus in renal-transplant patients. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* 2009; 2: 9–21.
38. Mjornstedt L, Sørensen SS, von zur Muhlen B et al. Improved Renal Function after Early Conversion From a Calcineurin Inhibitor to Everolimus: a Randomized Trial in Kidney Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (10): 2744–2753.
39. Pascual J et al. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transplantation Reviews.* 2006; 20: 1–18.
40. Pascual J, Srinivas TR, Chadban S et al. TRANSFORM: a novel study design to evaluate the effect of everoli-

- mus on long-term outcomes after kidney transplantation. *Open Access Journal of Clinical Trials*. 2014; 6: 45–54.
41. Tu Y, Stepkowski SM, Chou TC, Kahan BD. The synergistic effects of cyclosporine, sirolimus, and brequinar on heart allograft survival in mice. *Transplantation*. 1995; 59: 177–183.
42. Morris RE. Rapamycins: antifungal, antitumor, antiproliferative, and immunosuppressive macrolides. *Transplant. Rev.* 1992; 6: 39–87.
43. Holdaas H, Midtvedt K, Asberget A. A drug safety evaluation of everolimus in kidney transplantation. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2012; 11 (6): 1013–1022.
44. Vitko S, Margreiter R, Weimar W et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in *de novo* renal transplant patients. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2521–2530.
45. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in *de novo* renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation*. 2004; 78: 1332–1340.
46. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KMH et al. Everolimus versus Mycophenolate Mofetil in the Prevention of Rejection in *de novo* Renal Transplant Recipients: A 3-year Randomized, Multicenter, Phase III Study. *Transplantation*. 2005; 80: 244–252.
47. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am. J. Transplant.* 2002; 2: 850–856.
48. Brennan DC, Legendre C, Patel D et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in *de novo* renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 2453–2462.
49. Langer RM, Hene R, Vitko S et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicenter trial in renal transplantation. *Transpl. Int.* 2012; 25: 592–602.
50. Kovarik JM et al. Differential Pharmacokinetic Interaction of Tacrolimus and Cyclosporine on Everolimus. *Transplant. Proc.* 2006; 38: 3456–3458.
51. Schuurman H et al. SDZ RAD, A new rapamycin derivative: Synergism with Cyclosporine. *Transplantation*. 1997; 64 (1): 32–35.
52. Abramowicz D et al. Cyclosporine Withdrawal from a Mycophenolate Mofetil – Containing Immunosuppressive Regimen: Results of a Five-Year, Prospective, Randomized Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2234–2240.

Статья поступила в редакцию 29.09.2016 г.  
The article was submitted to the journal on 29.09.2016