



Иммуносупрессивная терапия у
реципиентов почечного трансплантата.
Опыт НИИ скорой помощи имени
Н.В. Склифосовского




Пинчук А.В., Шмарина Н.В., Загородникова Н.В. Великий Новгород, 2013




Цели современной иммуносупрессивной
терапии в клинической трансплантологии:

- Подавление специфической активации иммунной системы реципиента
- Сохранение контроля над состоянием развившейся селективной иммунодепрессии
- Минимизация побочных эффектов используемых препаратов



Выбор 15-летней давности:

- Циклоспорин
- Азатиоприн
- Преднизолон




Современный арсенал

Антитела, применяемые для индукции:

Поликлональные антитела

- АТГАМ, АТГ, Тимоглобулин

Моноклональные антитела:

- ◊ анти-CD25 (Симулект, Зенапакс)
- ◊ анти-CD 52 (Кемпас)
- ◊ анти-CD 20 (Ретуксимаб)

Препараты базовой иммуносупрессии:


- 1) Ингибиторы кальциневрина
 - Циклоспорин (Неорал и др.)
 - Такролимус (Програф, Адваграф и др.)
- 2) Антипролиферативные агенты:
 - Антиметаболит : Азатиоприн
 - Селективный ингибитор IMPDN: MMF (Селлсепт), EC-MPS (Майфортик)
 - Ингибиторы mTOR: Сиролимус, Эверолимус
- 3) Кортикостероиды:
 - (Метил)-преднизолон
- 4) Белатацепт





Иммуносупрессивные режимы

Стандартная ИМТ: 1) CNI + MMF+ St 2) CNI + MMF+St+anti-CD25	Режим с m-TOR CNI+ mTOR+St ±anti-CD25
Режимы без CNI 1) Anti-CD25+ MMF+mTOR+St 2) Anti-CD25+Belatasept+MMF+St	Бесстероидный режим ИСТ CNI+ MMF+ Anti-CD25



За и против: поликлональные а/т

АТГ, АТГАМ, тимоглобулин

За <ul style="list-style-type: none">• Гарантированная профилактика отторжения• Можно отсрочить назначение CNI	Против <ul style="list-style-type: none">• Чрезмерно высокая стоимость• Инфекция ↑• Выраженное угнетение кроветворения• Часто – плохая переносимость• Риск гиперсупрессии ↑
--	--

Индукция: АТГ или анти CD25?

ИСТ: СуА+ММФ+St	+ АТГ	+анти CD25
Количество пациентов	141	137
Частота острого отторжения	15,6%	25,5%
Серьезные инфекционные осложнения	3%	0

Oxford University Press, 2009


За и против: CNI

За

- Достаточный опыт использования
- Выживаемость трансплантата ↑
- Выживаемость реципиентов ↑
- Частота отторжения ↓


Против

- Нефротоксичность
- Нейротоксичность
- Гепатотоксичность
- Метаболические нарушения
 - гипертензия
 - диабет
 - дислипидемия
 - заболеваемость ССС ↑
- Специфические побочные эффекты



За и против: микофенолаты

За	Против
<ul style="list-style-type: none">• Почечная функция ↑• Отторжение трансплантата ↓	<ul style="list-style-type: none">• Инфекции (CMV) ↑• Выраженное угнетение кроветворения<ul style="list-style-type: none">– анемия– лейкопения• ЖКТ-дисфункция



За и против: кортикостероиды

За	Против
<ul style="list-style-type: none">• Необходимый неспецифический супрессивный эффект	<ul style="list-style-type: none">• АД ↑• Гиперлипидемия• Нарушение углеводного обмена• Остеопения• Кушингоид• Кожные поражения• Задержка роста

За и против: m-TOR

За

- Функция трансплантата ↑↑
- Онкологический риск ↓↓

Против

- Частота отторжения ↑↑
- Раневая инфекция
- Лимфоцеле
- П/о грыжи
 - гиперлипидемия
 - протеинурия ↑↑
 - тестостерон ↓↓
 - сперматогенез ↓↓

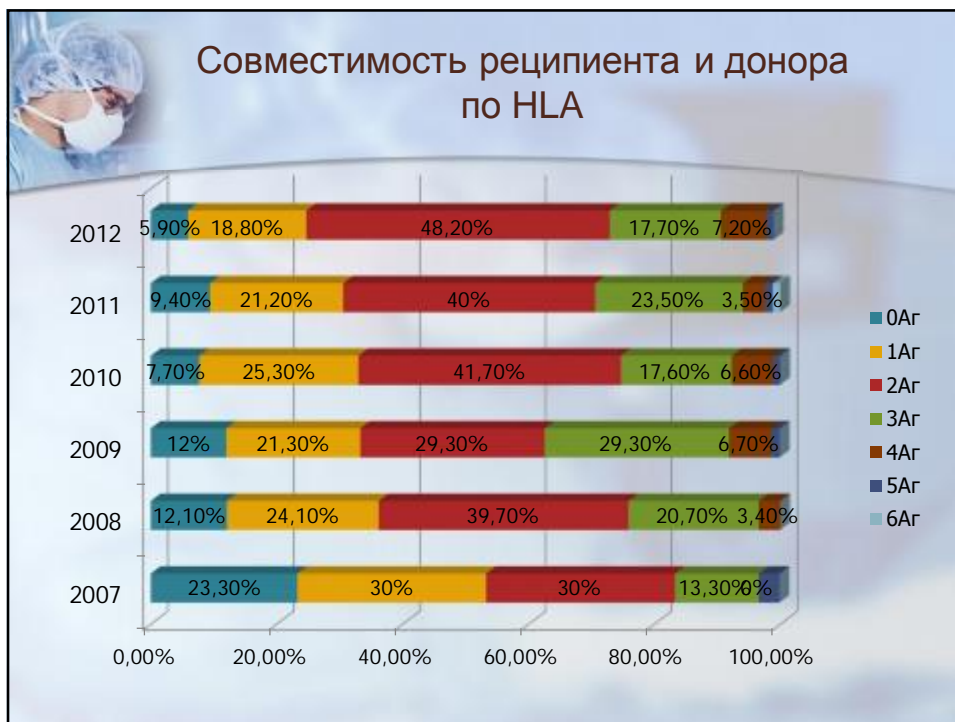
Общая характеристика реципиентов ПАТ.

Пациенты/год			2007	2008	2009	2010	2011	2012	Сумма
Количество(n)			30	58	74	89	83	84	418
Средний возраст (годы)			39,6± 10,5	44,1± 8,1	42,4± 10,2	45,7± 9,6	43,1± 9,5	42,23 ±13,2	43,1± 8,8
Пол	М	Абс	15	23	42	48	49	52	229
		%	50	39,7	56,8	53,9	59	61,9	54,8
	Ж	Абс	15	35	32	41	34	32	189
		%	50	60,3	43,2	46,1	41	38,1	45,2



Количество операций

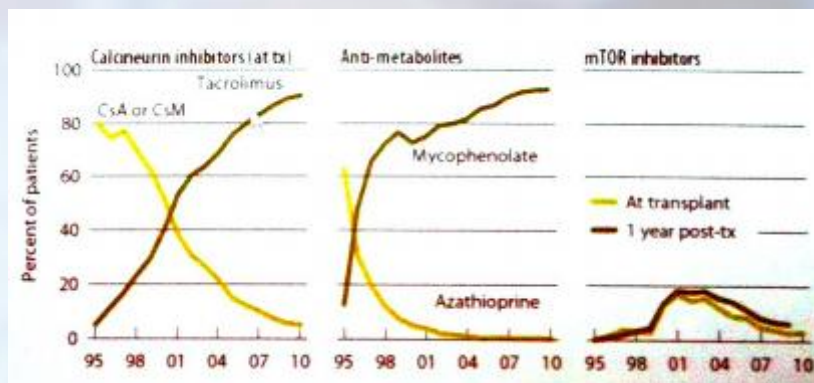
Год		2007	2008	2009	2010	2011	2012	Сумма
Количество ТП		30	58	75	91	85	85	424
Первая ТП	абс	28	57	67	84	78	81	395
	%	93,3	98,3	89,3	92,3	91,8	95,3	93,2
Вторая ТП	абс	2	1	7	7	7	4	28
	%	6,7	1,7	9,3	7,7	8,2	4,7	6,6
Третья ТП	абс	0	0	1	0	0	0	2
	%	0	0	1,3	0	0	0	0,5
Ранняя заменная РеАТП	абс	0	0	1	2	2	1	6
	%	0	0	1,33	2,2	2,4	1,2	1,4
Сочетанная ТП и поджелудочной железы	абс	0	2	5	5	5	7	24
	%	0	3,4	6,7	5,5	5,9	8,2	5,7
Сочетанная ТП и печени	абс	1	2	0	0	0	1	4
	%	3,3	3,4	0	0	0	1,2	0,9



Динамика применяемой иммуносупрессивной терапии



Immunosuppression at Transplantation in US



USRDS ADR 2012; vol 2,7.27







Опыт применения Адваграфа в раннем
посттрансплантационном периоде.
Общая характеристика больных

- 64 реципиента ПАТ (мужчин-59,4%,
женщин-40,6%)
- Средний возраст реципиентов составил
37,9±10,05 лет

ТП впервые – у 84,4% (n=54)

ТП повторно – у 7,8% (n=5)

ТП + ПДК – у 7,8% (n=5)



Преимущества назначения
адваграфа

- Уменьшение колебаний концентрации
Тас в крови обеспечивает стабильную
экспозицию препарата
- Отсутствие пиков концентрации
способствует снижению частоты и
выраженности побочных эффектов
- Уменьшение кратности приема
препарата позволяет пациентам более
точно соблюдать режим терапии




Иммуносупрессивный режим с использованием Адваграфа, примененный в НИИ СП им. Склифосовского

- 1) Adv (первоначально - 0,2мг/кг, далее - по концентрации Тас в крови) +
- 2) Микофенолаты +
- 3) Стероиды+
- 4) Химерные моноклональные антиCD25-антитела применялись у 93,8% пациентов (n=60).




Результаты

Переносимость Adv	Удовлетворительно	Неудовлетворительно
	98,4% (n=63)	1,6% (n=1)
Острое отторжение	Гормонорезистентное	Гормоночувствительное
20,3% (n=13)	17,2% (n=11)	3,1% (n=2)
Отсроченная функция ПАТ	Утрата ПАТ (ПНФТ)	Утрата ПАТ (ОКО)
20,3% (n=13).	3,1% (n=2).	6,2% (n=4)



Опыт применения бесстероидной схемы ИСТ у реципиентов ПАТ
Общая характеристика больных

- 10 реципиентов (8 женщин и 2 мужчин)
- Средний возраст составил 47 ± 8.23 лет
- Основной патологией, вызвавшей развитие терминальной ХПН были:
 - 40% – хронический гломерулонефрит
 - 30% – поликистоз почек
 - 10% – исход ОПН токсического генеза
 - 10% – тромботическая микроангиопатия
 - 10% – сахарный диабет 1 типа



Иммуносупрессивный режим без постоянного использования кортикостероидов

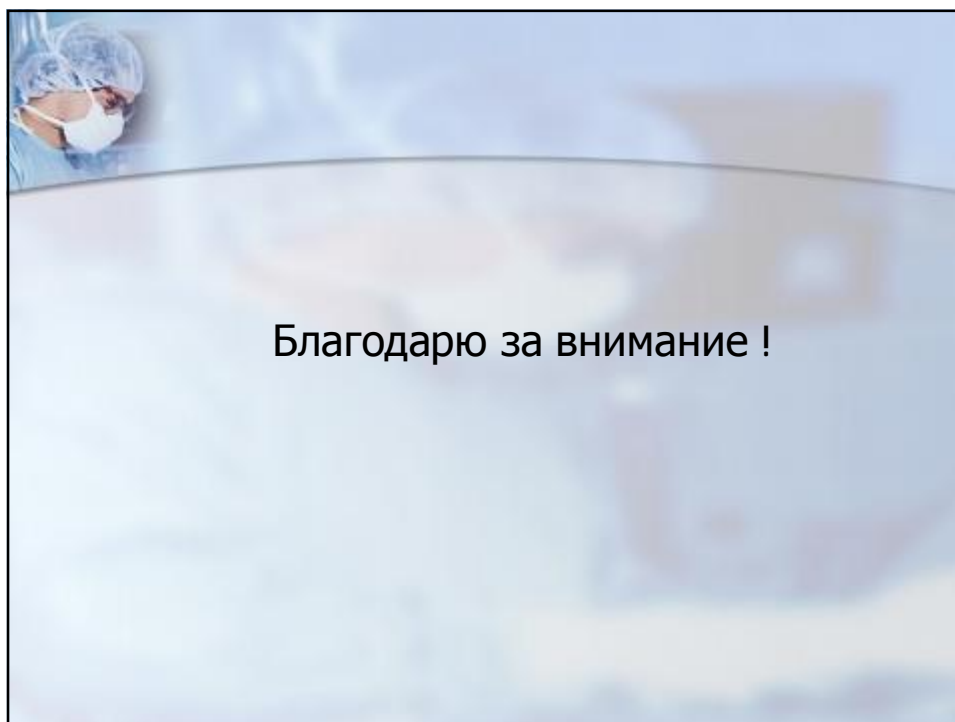
- **1) Такролимус (програф\адваграф)**
Исходно -10 мг/сут, далее дозировку изменяли в зависимости от концентрации Тас в крови (целевой интервал в раннем послеоперационном периоде: 8 – 12 нг/дл)
- **2) Мофетила микофенолат**
Исходно 2000 мг/сут в первые две недели, далее 1000мг/сут
- **3) Базиликсимаб**
0,75мг двукратно по схеме разработчика (0 и 4 сутки)

+ Солумедрол 500мг во время операции и 250мг на 1 и 2 сутки



Результаты

Первичная функция ПАТ	100%
Острое отторжение	0
Хирургические осложнения	0
Серьезные инфекции	0
Присоединение стероидов в отсроченном периоде	30% (лейкопения 20%, подозрение на отторжение 10%)
Средние показатели азотистых шлаков	креатинин 125.56 ± 36.15 мкмоль/л мочевина 8.82 ± 4.11 ммоль/л



Благодарю за внимание !