



**Практические аспекты контроля  
концентрации такролимуса  
короткого и длительного действия**

**Ватазин А.В., Прокопенко Е.И.,  
Щербакова Е.О.**

**МОСКВА, МОНИКИ**

**2015г.**

# Трансплантация почки в России

(из отчета главного трансплатолога РФ)

год	2011	2014
Трупный донор	796	836
Живой донор	179	190
Всего	975	1026
На 1 млн населения	6,9	7,0

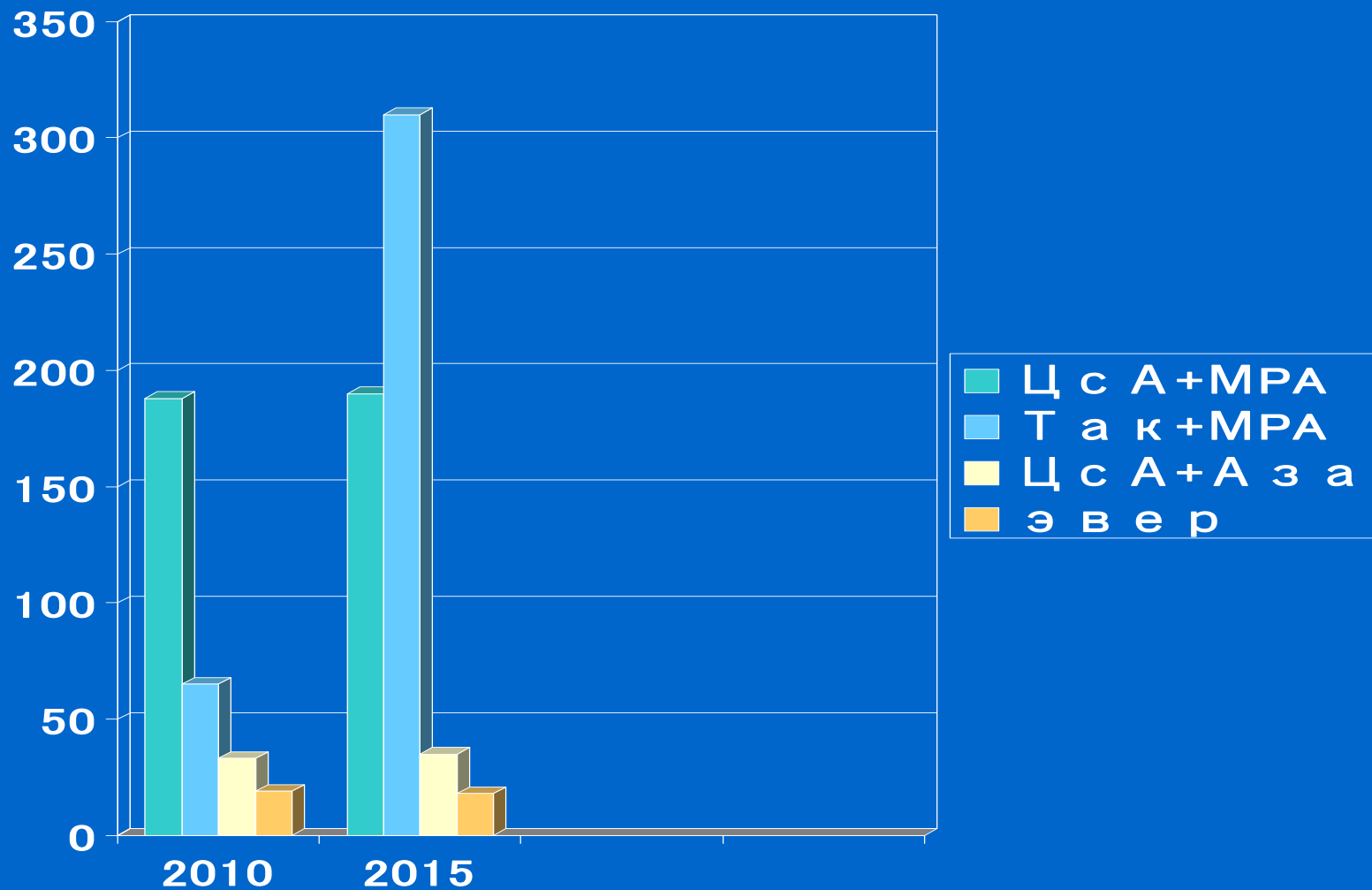
## Лист ожидания в 2014г.

- Число пациентов, включенных в лист ожидания в 2014г. – **1594**
- Общее число пациентов в листе ожидания **4636**
- В 2014г. **56** пациентов из листа ожидания ( 1,2%) умерло.

# Число больных с ФПТ на 1 млн населения РФ

Число больных На 1млн	1998г	2005г	2011г
Всего больных	14	24,5	41,1
Больных с Трансплантатом от трупного донора	13,9	22,4	35,3
Больных с Трансплантатом от живого донора	0,1	2,1	6,2

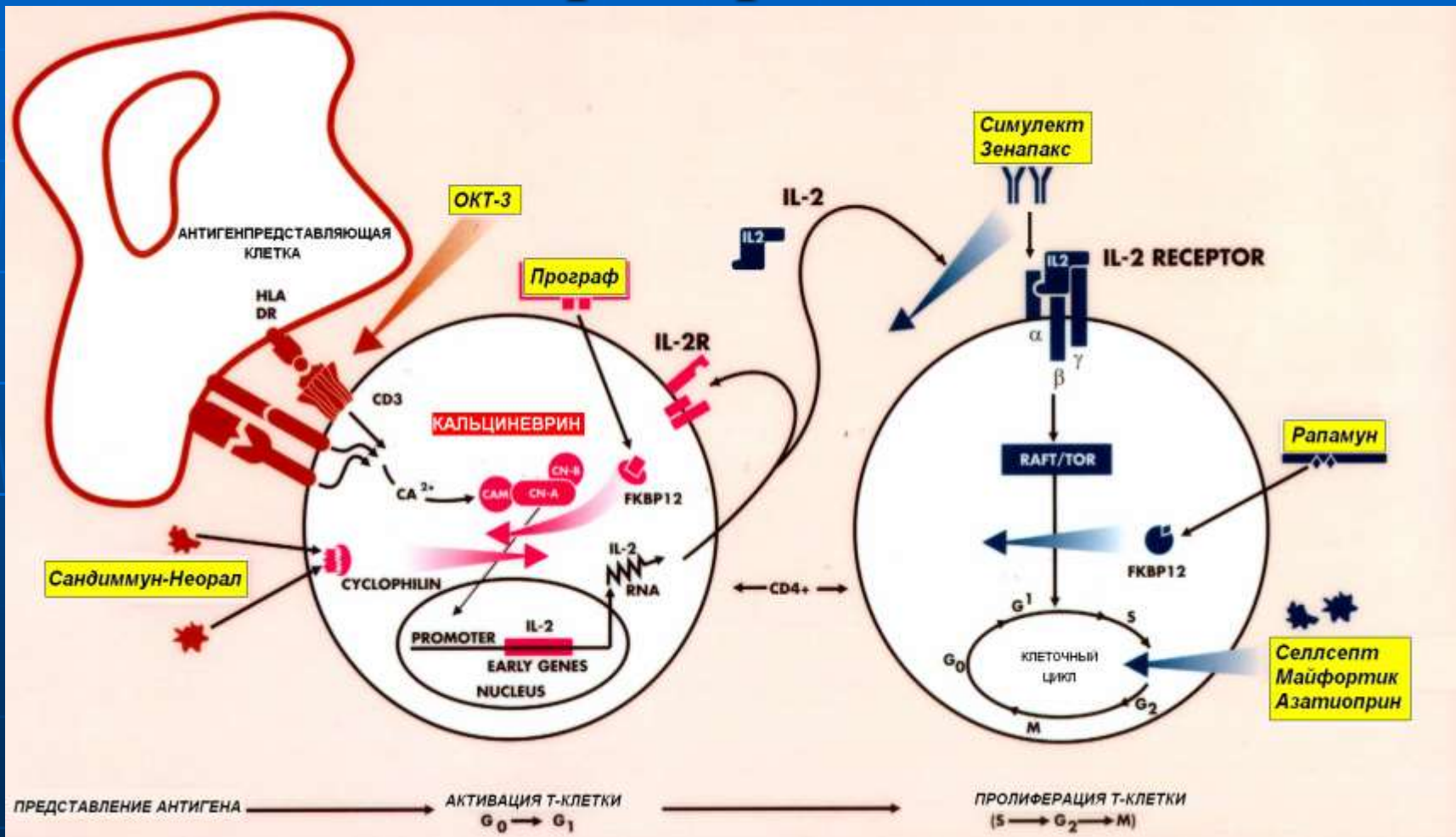
# Режимы иммуносупрессии, использованные в М.О. в 2010 и 2015гг



# К истории такролимуса

- Такролимус это макролид, выделенный из группы стрептомицетов.
- Первые публикации о его применении относятся к 1989г.
- В 1994 г.препарат одобрен FDA.
- Иммуносупрессивные свойства связаны с подавлением активности интерлейкина 2. Такролимус взаимодействует с иммунофиллином FK , образуя комплекс с протеином 12.

# Механизмы действия различных иммуносупрессивных препаратов



# Особенности биодоступности такролимуса

- Биодоступность такролимуса не превышает 25%.
- Всасывание в кишечнике определяется активностью 13 Р гликопротеина, активирующего аденозинтрифосфотазный насос.
- В крови такролимус, главным образом, содержится в эритроцитах – соотношение 20/1
- В плазме 99% препарата связано с альфаацидгликопротеином



# Особенности биодоступности такролимуса

- Величину клиренса такролимуса определяет соотношение цитохромов в печени **b450 Сур 3А 4 и Сур 3А5.**
- У европейцев содержание цитохрома b450 Сур 3А4 колеблется от 4 до 22%.
- Сур 3А5 у населения Европы, Азии и Африки встречается с частотой в 16, 56 и 85% соответственно.

Chen Y.,Li H Int.J.Clin.Pract.2015

# Вариабельность концентраций такролимуса

- Показана связь низких, нормальных и высоких концентраций такролимуса и активности цитохрома Сур 3А4
- При низкой активности чаще встречается недостаточная концентрация и дозировка - 0,47
- При низкой активности – нормальные концентрация и доза составили 0,1, а высокие 0,21

Monostory K.,Tolli K.Br.J.Clin.Pharmacol.2015

# Клиренс такролимуса

- Зависит от:
  - Гематокрита
  - Массы тела
  - генетических особенностей
  - Взаимодействия с пищей и другими препаратами
- 
- Staatz C.E.Tett S.E.Clin.Pharm.2015

# Последствия колебаний концентрации такролимуса

## Низкие концентрации

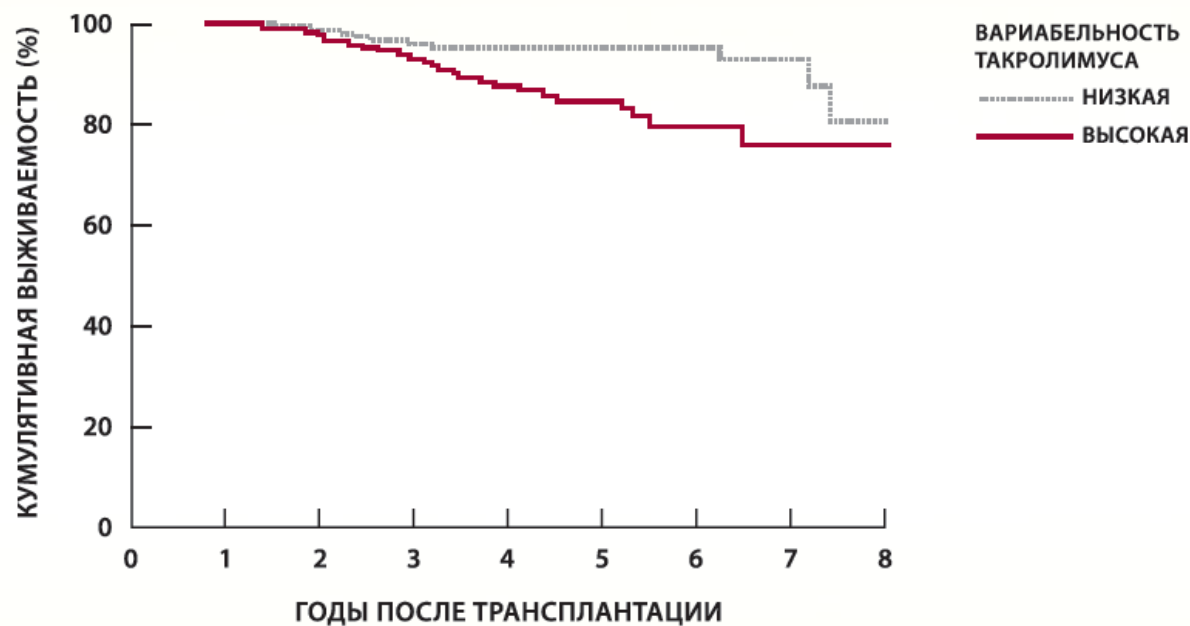
- Возрастает частота острого и хронического активного отторжения
- Увеличивается частота фиброза интерстиция и канальцевой атрофии
  - Ухудшается почечная функция
  - Снижается срок жизни трансплантата

## Высокие концентрации

- Больше побочных реакций ( частота сахарного диабета)

# Вариабельность экспозиции такролимуса

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЭКСПОЗИЦИИ ТАКРОЛИМУСА – ФАКТОР РИСКА УТРАТЫ ТРАНСПЛАНТАТА<sup>4</sup>



# **Значение терапевтической концентрации такролимуса**

**У 27 % из 356 реципиентов в течение года после ТП имели место отклонения концентрации такролимуса от целевой, что сопровождалось более частым развитием отторжения, гломерулопатий и потерей функции.**

Sapir-Pichhadze R. Kidney int. 2014

# Алгоритм определения начальной дозы такролимуса

**1. Математические модели с учетом идеальной массы без жировой ткани и активности цитохрома Cyp3A5**

**2. Трудности идеального определения начальной дозы – анестезия, воспаление тканей, голодание, снижение моторики, замедление метаболизма при кризе, влияние индукции метилпреднизолоном.**

Torset E., Holford N. Br. J. Clin. Pharm. 2014

# **Пролонгированная форма такролимуса**

- **Пролонгированная форма такролимуса, включает этилцеллюлозу**
- **Препарат медленно высвобождается на протяжении ЖКТ**
- **Большая его часть сорбируется в нижних отделах кишечника, что снижает влияния обмена в стенке кишки**



# Активность кишечного СУРЗА на протяжении ЖКТ не одинакова



## При ускоренной перистальтике

- такролимус в кишечнике разрушается меньше, т.е. всасывается в большем количестве
- концентрации такролимуса в крови повышается

# Свойства лекарственной формы такролимуса пролонгированного действия

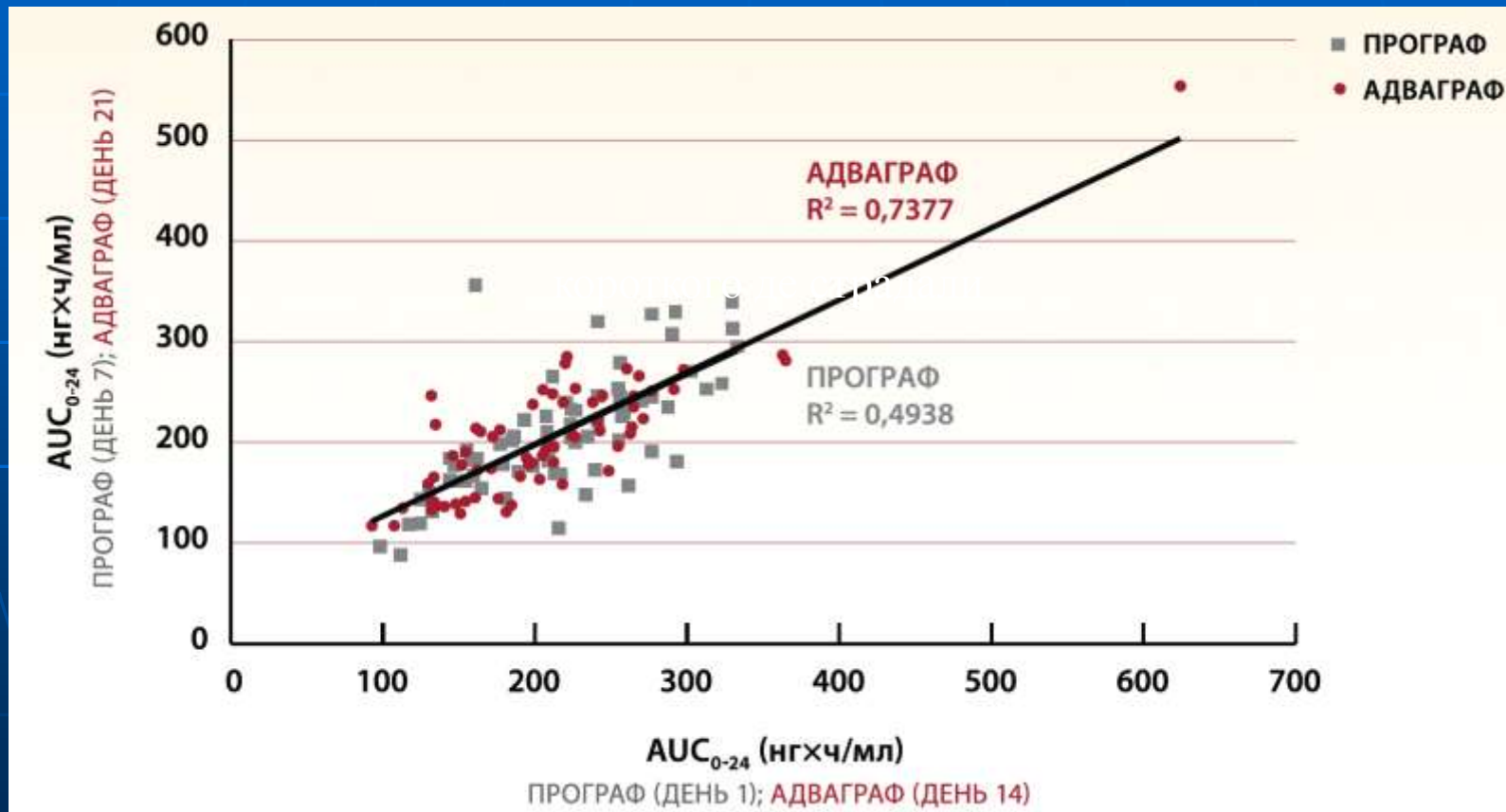
---

- **увеличение доли препарата, всасывающейся в дистальных отделах кишечника, где абсорбция такролимуса наименее переменчива**
- **сглаженность фармакокинетической кривой**
- **уменьшение кратности приема такролимуса до 1 раза в сутки**

**более  
стабильная и  
предсказуемая  
экспозиция  
такролимуса**

# Препарат пролонгированного действия отличается более стабильной экспозицией (AUC) такролимуса

*Вариабельность экспозиции такролимуса уменьшалась после перевода пациента на пролонгированную форму*



# Дизайн исследования

## Группа 1-препарат короткого действия

- 18 реципиентов получали с первых суток такролимус короткого действия в дозе 0,13 мг/кг +преднизолон от 30мг + ММФ от 2г.
- Индукция - метилпреднизолон до 1г и базиликсимаб ( 20мг в 1 и 4 дни)

## Группа 2- препарат длительного действия

- 15 реципиентов получали с первых суток такролимус продленного действия в дозе 0,201 мг/кг +преднизолон от 30мг + ММФ от 2г.
- Индукция - метилпреднизолон до 1г и базиликсимаб ( 20мг в 1 и 4 дни)

# Характеристика пациентов

**Группа 1-получала препарат короткого действия**

- 12 мужчин и 6 женщин
- У 8 из них причиной ХПН был гломерулонефрит, у остальных урологические болезни
- Средний возраст  $40 \pm 4$  года

**Группа 2 – получала препарат длительного действия**

- 11 мужчин и 4 женщины
- У 12 из них причиной ХПН был гломерулонефрит, у остальных урологические болезни
- Средний возраст  $43 \pm 5$  лет

# Дизайн исследования

- Концентрация такролимуса исследовалась 2 раза в неделю.
- Забор крови осуществлялся через 12 часов после приема такролимуса у больных, получавших препарат короткого действия, и через 24 часа у пациентов, которым назначался такролимус длительного действия.
- Проведено сравнение встречаемости низких, целевых и высоких концентраций между группами в 7, 14, 28, 56, 84 и 176 день после трансплантации

# Целевые концентрации

## Для 1 группы

- 1 месяц 10 – 13 нг/мл
- 2- 3 месяц 8 -12 нг/мл
- После 3 месяцев 6 -9 нг/мл

## Для группы 2

- 1 месяц 10 – 15 нг/мл
- 2- 3 месяц 8 -12 нг/мл
- После 3 месяцев 6 -9 нг/мл

# Доля низких концентраций такролимуса в % с 1 по 176 день после ТП

день	7	14	28	56	84	176
Продленный ТАКРОЛИМУС	33.3	47	0	0	0	15,4
Короткий ТАКРОЛИМУС	50	14	22	29,4	47,1	24
P	0,482	0,73	0,12	0,052	0,004	0,672



# Доля высоких концентраций такролимуса в % с 1 по 176 день после ТП

день	7	14	28	56	84	176
Продленный ТАКРОЛИМУС	33,3	26,7	30,8	38,5	30,8	7,7
Короткий ТАКРОЛИМУС	11,1	11,1	22,2	17,7	17,4	23,5
Р						

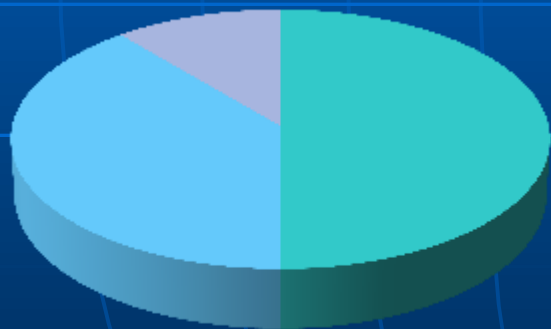
# Доля целевых концентраций такролимуса в % с 1 по 176 день после ТП

день	7	14	28	56	84	176
Продленный ТАКРОЛИМУС	33,3	26,7	69,2	65,5	69,2	76,9
Короткий ТАКРОЛИМУС	38,9	55,6	56,6	52,9	41,2	53
P						0,259

# Уровень такролимуса на 7 день после ТП

такролимус короткого действия

КОНЦЕНТРАЦИИ



такролимус длительного действия

концентрации



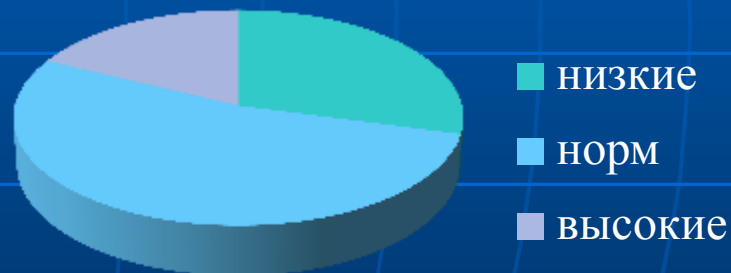
- низкие
- целевые
- высокие

# Уровень такролимуса на 56 день после ТП

## ■ Концентрации такролимуса длительного действия



## ■ Концентрации такролимуса короткого действия



# Результаты наблюдения в течение 4 лет

## ■ Такролимус короткого действия

- 1 больной со стабильной дисфункцией умер через год после ТП на фоне микст-пневмонии и еще один вернулся на гемодиализ через 4 года ( на фоне нефролитиаза имел место тяжелый гнойный пиелонефрит).
- У 16 больных функция трансплантата остается стабильной:  **$P_{Cr} 0,13 \pm 0,02$  ммоль/л,  $C_{Cr} 50 \pm 6,0$  мл/мин, протеинурия менее 1г/сутки.**
- ПСД имел место у 3 пациентов, у 1 инсулинопотребный

## ■ Такролимус длительного действия

- У двух пациентов трансплантаты были удалены в течение 1 месяца после ТП (ТМА и гнойный пиелонефрит).
- 13 продолжают наблюдаться. Функция трансплантатов стабильна:  **$P_{Cr} 0,1 \pm 0,03$  ммоль/л,  $C_{Cr} 62 \pm 4$  мл/мин, протеинурия менее 500 мг в сутки.**
- ПТД в раннем периоде наблюдался у 1 больной, в дальнейшем у последней сохранялось нарушение толерантности к глюкозе.

# Множество факторов определяет экспозицию такролимуса.

- Индивидуальные особенности абсорбции и метаболизма
- Связь приема препарата с приемом пищи, состав пищи
- Функция ЖКТ
- Функция печени
- Сопутствующая терапия
- Уровень гематокрита

**Необходим терапевтический лекарственный мониторинг!**

# Факторы, влияющие на вариабельность экспозиции такролимуса

---

## ■ Физиологические

- Изменения функции кишечника ( ферментных систем и моторики)
- Особенности функции печени
- Состав и время приема пищи и другие препараты.

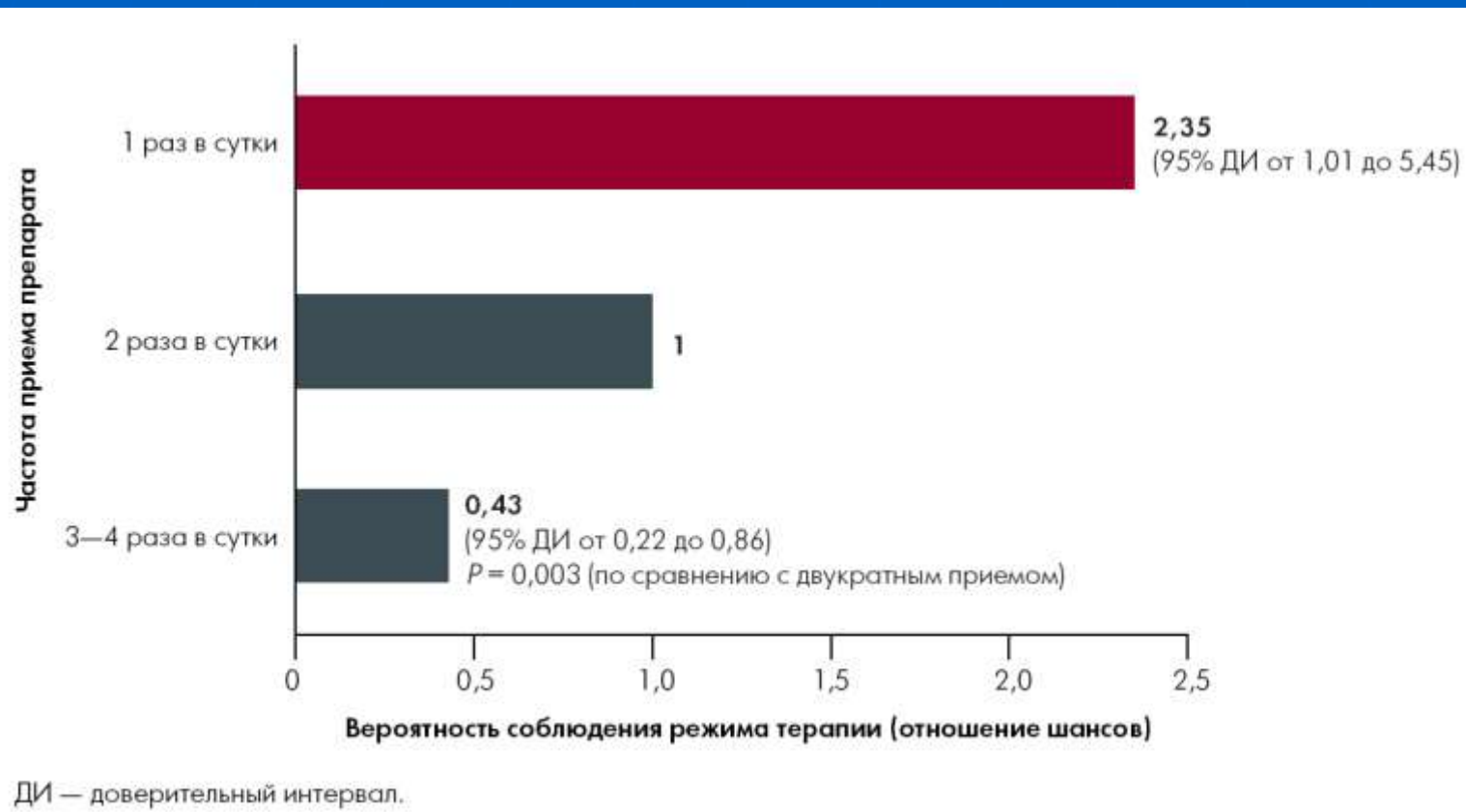
## ■ Поведенческие

- Нарушение пациентом режима приема препаратов

## ■ Организационные

- Разъяснительные беседы
- Протоколы наблюдения за пациентом (мониторинг и др.)
- Лекарственное обеспечение и др.

# Влияние кратности приема препарата на соблюдение режима терапии



Адаптировано из: Weng FL et al. 2005.



# При коррекции дозы такролимуса следует учитывать

- Дозу препарата
- Концентрацию такролимуса в крови
- Динамику и характер изменений уровня такролимуса за последние дни до достижения равновесной концентрации
- Срок после трансплантации (дни)
- Функцию ЖКТ

# Общие рекомендации по коррекции дозы такролимуса пролонгированного действия

- при низкой концентрации и отсутствии тенденции к увеличению концентрации, суточную дозу следует **увеличить** примерно на одну треть
- при высокой концентрации и отсутствии адекватной тенденции к снижению, суточную дозу рекомендуется **уменьшить** примерно на одну треть или более

# Что делать при очень высокой концентрации такролимуса?

- При очень высокой концентрации такролимуса следует отменить препарат на 1–2 дня
- После снижения концентрации до терапевтического уровня терапию возобновляют в уменьшенной дозе

# Причины неудач стабилизации концентрации такролимуса в крови при значительном повышении дозы

- Тяжелые нарушения функции ЖКТ (**паралитический илеус**) на ранних сроках после трансплантации
- Таким больным до нормализации функции ЖКТ рекомендуется применять такролимус короткого действия с последующим возвращением к терапии пролонгированным препаратом.

# Заключение

- **Значительные колебания экспозиции такролимуса у пациента, принимающего Такролимус короткого действия, ассоциируют с повышением риска утраты трансплантата в сроки более 12 месяцев после пересадки почки ( $p=0,003$ )<sup>4</sup>**
- **Такролимус длительного действия помогает обеспечить более стабильную, предсказуемую и контролируемую экспозицию такролимуса<sup>5</sup> за счет:**
  - 1. однократного суточного приема (снижение вероятности нарушения режима терапии),**
  - 2. улучшенной фармакокинетики- высокая стабильность экспозиции такролимуса**



Спасибо за внимание!