

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-3-70-74

КОНВЕРСИЯ НА ЭВЕРОЛИМУС С ЦЕЛЬЮ СОХРАНЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА, ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД ПРИ ВЫБОРЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Н.Н. Колоскова¹, Е.А. Никитина¹, В.М. Захаревич^{1, 2}, И.И. Муминов¹, В.С. Кван¹,
В.Н. Попцов¹, Р.Л. Ахмадзай¹, Д.А. Изотов¹, А.О. Шевченко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

На сегодняшний день трансплантация сердца остается «золотым стандартом» лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности. Выживаемость пациентов после трансплантации сердца значительно улучшилась с момента внедрения в клиническую практику ингибиторов кальциневрина (CNI). Однако отдаленные результаты выживаемости ограничены, что обусловлено развитием побочных эффектов на фоне длительного приема иммуносупрессивной терапии. Нефротоксичность, обусловленная длительным приемом ингибиторов кальциневрина, приводит к нарушению функции почек с развитием почечной недостаточности, что ухудшает прогноз у реципиентов в отдаленном периоде. Применение сертикана в схемах иммуносупрессивной терапии позволяет редуцировать дозу ингибиторов кальциневрина, тем самым оказывая положительное влияние на почечную функцию у реципиентов после трансплантации сердца. Цель нашего сообщения: продемонстрировать успешный случай конверсии на эверолимус у реципиента после трансплантации сердца и оценить эффективность использования данного препарата в течение года наблюдения.

Ключевые слова: трансплантация сердца, иммуносупрессивная терапия, нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, почечная недостаточность, эверолимус, mTOR-ингибиторы.

CONVERSION TO EVEROLIMUS TO PRESERVE KIDNEY FUNCTION IN A HEART TRANSPLANT RECIPIENT, A PERSONALIZED APPROACH OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

N.N. Koloskova¹, E.A. Nikitina¹, V.M. Zakharevich^{1, 2}, I.I. Muminov¹, V.S. Cvan¹,
V.N. Poptsov¹, R.L. Ahmadzai¹, D.A. Izotov¹, A.O. Shevchenko^{1, 2}

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

Heart transplantation is the «gold standard» of treatment severe heart failure. Patient survival after heart transplantation has improved dramatically since the availability of calcineurin inhibitor (CNIs). However, nephrotoxicity of CNIs has been largely responsible for the progressive development of renal dysfunction and reduces long-term patient survival. Use mTOR inhibitor in immunosuppressive therapy may improve renal function when everolimus is administered associated with a progressive reduction of CNIs. The purpose of our report is to demonstrate

Для корреспонденции: Колоскова Надежда Николаевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

For correspondence: Koloskova Nadezhda Nikolaevna. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

the successful case of conversion of the recipient after heart transplantation to everolimus and to evaluate the effectiveness of this drug during the observation year after heart transplantation.

Key words: heart transplantation, immunosuppressive therapy, nephrotoxicity of calcineurin inhibitor, renal dysfunction, everolimus, mTOR inhibitor.

ВВЕДЕНИЕ

Начало эры применения ингибиторов кальциневрина (CNI) при трансплантации сердца ознаменовалось прорывом в клинической трансплантологии и позволило снизить частоту развития кризов острого отторжения трансплантата, продлить выживаемость трансплантата, а следовательно, увеличить медиану выживаемости реципиентов трансплантированного сердца [1]. Однако отдаленные результаты выживаемости пациентов ограничены, что обусловлено развитием побочных эффектов на фоне длительного приема иммуносупрессивной терапии. Нефротоксичность, гиперлипидемия, посттрансплантационный сахарный диабет, злокачественные новообразования, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца на фоне приема ингибиторов кальциневрина являются пусковым фактором снижения качества жизни и летальности в отдаленном послеоперационном периоде [2].

По данным международного общества ISHLT за 2017 год, нарушение почечной функции через год после трансплантации сердца встречается у 25,7% реципиентов, из них 1,9% нуждаются в программном гемодиализе (ПГД). С течением времени этот показатель увеличивается и составляет 51,1% (ПГД – 3,2%) и 68,4% (ПГД – 6,7%) через 5 и 10 лет соответственно [3]. В результате в последние годы все больше растет интерес к внедрению схем иммуносупрессивной терапии, позволяющих минимизировать дозу ингибиторов кальциневрина с целью сохранения почечной функции.

Внедрение в клиническую практику ингибиторов пролиферативного сигнала (mTOR) (Сиролимус и Эверолимус) позволило расширить схемы иммуносупрессивной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. Эверолимус/сиролимус обладает мощным иммуносупрессивным действием, основанным на блокировании клеточного цикла от фазы G1 до фазы S, тем самым ингибируя пролиферацию антиген-активированных Т-клеток. Применение препаратов этой группы позволяет снизить дозу ингибиторов кальциневрина, что, в свою очередь, способствует уменьшению рисков развития нефротоксичности и ряда других нежелательных побочных эффектов циклоспорина и/или такролимуса. Схемы иммуносупрессивной терапии, включающие в себя эверолимус у реципиентов после трансплантации сердца, позволяют снизить дозу ингибиторов кальциневрина при сохранении иммуносупрессивной эффективности [4–6].

Цель нашего сообщения: продемонстрировать успешный случай конверсии на эверолимус у реципиента после трансплантации сердца и оценить эффективность использования данного препарата в течение года наблюдения.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациенту Л., 56 лет (рост 172 см, вес 80 кг, ИМТ 27,04) с диагнозом «дилатационная кардиомиопатия ХСН 2Б ФК IV по NYHA» в январе 2017 года в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова была выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике.

Иммуносупрессивная терапия

Индукционная терапия проводилась препаратом базиликсимаб в дозе 20 мг интраоперационно и на четвертые сутки после трансплантации. Во время реперфузии трансплантата внутривенно вводился метилпреднизолон в дозе 500 мг.

В качестве базисной иммуносупрессивной терапии была назначена трехкомпонентная схема, включающая в себя такролимус в дозе 6 мг/сут, микофенолата мофетил и преднизолон. На фоне начала приема с последующим наращиванием дозы такролимуса было отмечено повышение уровня креатинина до 156,2 ммоль/л (до операции 108 ммоль/л), снижение скорости клубочковой фильтрации до 45 мл/мин/1,73 м². Во время госпитализации выполнена диагностическая коронарография – данных за атеросклеротическое поражение коронарных артерий трансплантированного сердца не получено. По результатам эндомикардиальной биопсии, клеточное отторжение отсутствовало (R-0; AMR – 0 по принятой международной квалификации). Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент был выписан на 20-е послеоперационные сутки.

В апреле 2017 года пациент был повторно госпитализирован для коррекции иммуносупрессивной терапии с целью конверсии на эверолимус для сохранения функции почек. На момент поступления уровень сывороточного креатинина составил 165 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации 42 мл/мин/1,73 м². Перед началом конверсии на эверолимус была выполнена контрольная эндомикардиальная биопсия – данных за острое отторжение не получено, по данным эхокардиографического исследования функция трансплантата сохранена (толщина передней стенки правого желудочка составила 0,5 см, межжелудочковой перегородки – 1,2 см, задней стенки левого

желудочка – 1,2 см; объемные характеристики левого желудочка сердца, рассчитанные по формуле Тейхольца: конечно-диастолический объем 62 мл, конечно-систолический объем 21 мл; фракция выброса левого желудочка 66%). Динамика показателей функции трансплантата в течение года наблюдения представлена в таблице.

На момент госпитализации концентрация такролимуса в сыворотке крови составляла 11,3 нг/мл, доза микофеноловой кислоты – 2 г/сутки.

К базовой иммуносупрессивной терапии был добавлен эверолимус в дозе 1 мг в сутки. Доза препарата титровалась в зависимости от показателей концентрации препарата в сыворотке крови. При достижении целевой концентрации препарата в

сыворотке крови, которая составила 3,2 нг/мл, был отменен микофенолата мофетил, доза такролимуса была редуцирована до 3 мг в сутки (50% от исходной) после достижения стойкой концентрации эверолимуса в крови. На фоне коррекции иммуносупрессивной терапии была отмечена положительная динамика в виде снижения уровня сывороточного креатинина и увеличения скорости клубочковой фильтрации, с последующим снижением уровня сывороточного креатинина в течение года наблюдения. Динамика концентрации иммуносупрессивных препаратов и уровня сывороточного креатинина представлена на рисунке.

Через 6 месяцев после трансплантации сердца был отменен преднизолон. Таким образом, с шестого

Таблица

Динамика показателей функции трансплантата в течение 12 месяцев наблюдения
Dynamics of allograft function during 12 months after heart transplantation

	21.02.17	31.07.17	20.09.17	21.11.17	03.04.18
ЛП (см)	4,3	4,3	4,3	4,6	4,3
ПЖ (см)	2,95	2,46	3,0	3,1	2,6
ПП (см)	5,6×6,9	6,0×6,7	4,2×6,2	5,8×4,8	6,8×4,5
МЖП (см)	1,39	1,2–1,3	1,25–1,3	1,25	1,1
ЗСЛЖ (см)	1,33	1,19	1,22	1,2	1,1
КДО ЛЖ (мл)	118	137	103	108	108
КДР ЛЖ (см)	5,0	5,3	4,8	4,8	4,8
КСО ЛЖ (мл)	36	41	35	35	41
КСР ЛЖ (см)	3,0	3,2	3,0	3,0	3,2
УО (мл)	82	96	68	73	67
ФВ ЛЖ (%)	69	67	66	65	62
ДЛА (мм рт. ст.)	35–38	45	35–40	35	34

Примечание. ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; УО – ударный объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ДЛА – давление в легочной артерии.

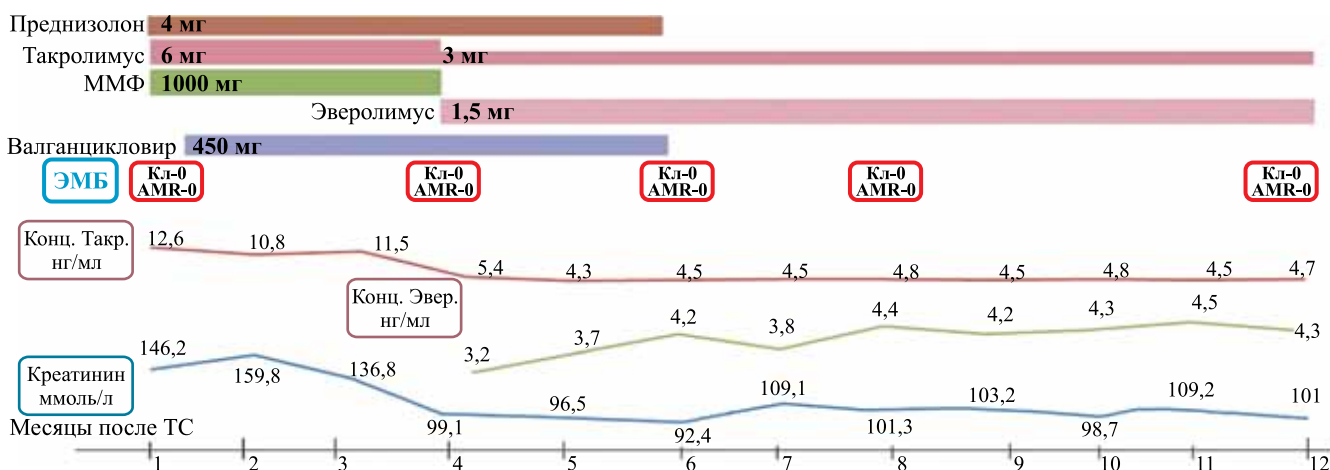


Рис. Динамика концентрации иммуносупрессивных препаратов и уровня сывороточного креатинина в течение года наблюдения

Fig. Dynamics of Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressive Agents during 12 months after heart transplantation

месяца наблюдения пациент получает двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую в себя такролимус (3 мг/сут) и эверолимус (1,5 мг/сут).

За период наблюдения в течение 12 месяцев у больного не зарегистрировано кризов острого отторжения трансплантата. Через год после трансплантации выполнена диагностическая коронарография: данных за развитие болезни коронарных артерий пересаженного сердца не получено. За период наблюдения не было отмечено выраженных побочных эффектов на фоне терапии эверолимусом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные схемы иммуносупрессивной терапии, используемые после трансплантации солидных органов, включают в себя различные комбинации таких препаратов, как ингибиторы антипролиферативного сигнала (эверолимус/сиролимус), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин и такролимус), препараты микофеноловой кислоты и преднизолон. Выбор иммуносупрессивного режима зависит как от типа пересаженного органа, так и от опыта центра, выполняющего трансплантацию. До недавнего времени в нашем институте у реципиентов после трансплантации сердца использовался стандартный протокол иммуносупрессивной терапии, который включал в себя: микофенолата мофетил, глюкокортикостероиды и такролимус. Начиная с 2017 года мы используем персонализированный подход при выборе иммуносупрессивных режимов с применением эверолимуса в составе базисной иммуносупрессивной терапии.

По данным литературы, к наиболее частым причинам конверсии пациентов на эверолимус относят нефротоксичность и нейротоксичность на фоне приема ингибиторов кальциневрина, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, злокачественные новообразования, непереносимость микофенолата мофетила / микофеноловой кислоты, рецидивирующие кризы гуморального отторжения, повторные ЦМВ-инфекции, кальциневрин-индуцированную артериальную гипертензию, трудно поддающуюся лечению антигипертензивными препаратами.

По результатам обсервационного исследования, проведенного в Испании среди пациентов, перенесших трансплантацию сердца, было показано, что у $\frac{1}{3}$ пациентов поводом для назначения эверолимуса была нефротоксичность на фоне приема ингибиторов кальциневрина. Длительный прием циклоспорина или такролимуса приводит к развитию интерстициального фиброза и прогрессивному ухудшению функции почек с развитием стойкой артериальной гипертензии и протеинурии [7].

В ранее опубликованном скандинавском рандомизированном клиническом исследовании NOCTET

было проанализировано 282 реципиента (190 после трансплантации сердца и 92 после трансплантации легких) с разной степенью дисфункции почек (скорость клубочковой фильтрации составила от 20 до 90 мл/мин/1,73 м²) на фоне приема ингибиторов кальциневрина. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от схемы проводимой иммуносупрессивной терапии: в первой группе пациенты принимали ингибиторы кальциневрина + микофенолата мофетил; во второй группе микофенолата мофетил был заменен на эверолимус. При сравнении через год среднее изменение скорости клубочковой фильтрации в обеих группах составило +0,5 мл/мин и +4,6 мл/мин соответственно ($p < 0,0001$), через два года этот показатель составил -2,4 мл/мин и +3,2 мл/мин соответственно ($p < 0,001$) [8, 9]. Таким образом, было показано, что в группе реципиентов, принимавших эверолимус, отмечалось достоверное улучшение почечной функции. Не было выявлено достоверно значимых отличий в частоте развития кризов острого отторжения трансплантата между обеими группами. В последующем данные, полученные в исследовании NOCTET, были подтверждены в более крупном исследовании EVERODATA, доказавшем эффективность назначения эверолимуса с целью снижения нефротоксичности CNI у реципиентов с трансплантационным сердцем.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ ПРИ КОНВЕРСИИ ПАЦИЕНТА С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМ СЕРДЦЕМ НА ЭВЕРОЛИМУС

По итогам конференции, проведенной обществом специалистов в области трансплантации солидных органов Германии и Австрии в 2005 году, были предложены рекомендации по конверсии пациентов после трансплантации сердца на сертикан (эверолимус). Так, было рекомендовано начинать терапию сертиканом в дозе 1,5 мг/сут с последующим уменьшением дозы ингибиторов кальциневрина через 4–5 дней при сохраняющейся концентрации эверолимуса в диапазоне от 3 до 8 нг/мл [10]. По результатам Латиноамериканской конференции, состоявшейся в 2006 году, снижение дозы ингибиторов кальциневрина на 25–50% от исходной при назначении сертикана в дозе 1,5 мг/сут возможно в течение 4–5 дней при достижении целевых концентраций эверолимуса в сыворотке крови [11]. Н. Lehmkuhl и соавторы в своей работе предложили начинать терапию сертиканом в дозе 1,5 мг/сут с последующим снижением дозы ингибиторов кальциневрина на 25% не ранее чем через две недели от начала терапии mTOR [12].

R. Fioschi и соавторы разработали более мягкий протокол конверсии реципиентов на сертикан. Авторы предлагают начинать терапию эверолимусом

в дозе 0,5 мг/сут с одновременным снижением дозы ингибиторов кальциневрина на 25%, с последующим снижением дозы ингибиторов кальциневрина еще на 25% при достижении целевых концентраций эверолимуса в сыворотке реципиента. При сохранении устойчивой концентрации сертикана в крови в течение 2–4 недель возможно снижение ингибиторов кальциневрина на 75% от исходных значений [13].

Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1,5–2 часа после приема препарата, целевые концентрации – на 4–7-е сутки от начала терапии. Препарат имеет узкое терапевтическое окно, доза должна титроваться под контролем концентрации эверолимуса в крови. При использовании эверолимуса в раннем послеоперационном периоде в сочетании с уменьшенной дозой ингибиторов кальциневрина рекомендуется поддерживать целевой уровень концентрации, определяемый до приема препарата, в диапазоне терапевтических значений от 3 до 8 нг/мл. Концентрация эверолимуса у реципиентов после трансплантации сердца не должна превышать 10 мг/мл [14, 15].

В нашем случае поводом для назначения эверолимуса послужило развитие нефротоксичности, обусловленное приемом такролимуса. Через двенадцать месяцев после конверсии пациент продолжал получать двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую в себя эверолимус и редуцированную на 50% от исходной дозу такролимуса. На фоне терапии эверолимусом было отмечено улучшение почечной функции и увеличением скорости клубочковой фильтрации.

На сегодняшний день при выборе схем иммуносупрессивной терапии необходим персонализированный подход с учетом особенностей каждого конкретного реципиента. Мы считаем, что все реципиенты низкого и среднего иммунологического риска после трансплантации сердца с нарушением функции почек должны быть рассмотрены как кандидаты для начала терапии эверолимусом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report – 2014; focus theme: retransplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 996–1008.
2. Manito N, Delgado JF, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Segovia J, González-Vilchez F et al. Twelve-month efficacy and safety of the conversion to everolimus in maintenance heart transplant recipients. *World J. Transplant.* 2015 Dec. 24; 5 (4): 310–319.
3. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-second annual report – 2017. *JHLT.* 2017 Oct; 36 (10): 1037–1079.
4. Гомье СВ. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. М.: Триада, 2011: 12–17. Gauthier SV. *Immunosupressiya pri transplantatsii solidnykh organov.* М.: Triada, 2011: 12–17.
5. Kobashigawa J.A., Pauly D., Kfoury A et al. Multicenter randomized trial of everolimus vs mycophenolate mofetil in heart transplantation: final 24 month analysis of efficacy and safety. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: S73–S74.
6. González-Vilchez F, Vazquez de Prada JA, Paniagua MJ, Gomez-Bueno M, Arizon JM, Almenar L et al. Use of mTOR inhibitors in chronic heart transplant recipients with renal failure: calcineurin-inhibitors conversion or minimization? *Int. J. Cardiol.* 2014; 171: 15–23.
7. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 699–705. [PubMed] 22. Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, Remuzzi G. Nephrotoxic aspects of cyclosporine. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 234S–239S.
8. Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation.* 2010; 89: 864–872.
9. Gullestad L, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, Bjørtuft O et al. Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial. *Transplantation.* 2010; 90: 1581–1589.
10. Hummel M. Recommendations for use of Certican (everolimus) after heart transplantation: results from a German and Austrian Consensus Conference. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 196.
11. Bocchi EA, Ahualli L, Amuchastegui M et al. Recommendations for use of everolimus after heart transplantation: results from a Latin-American Consensus Meeting. *Transplant. Proc.* 2006; 38: 937.
12. Lehmkuhl H, Ross H, Eisen H et al. Everolimus (certican) in heart transplantation: optimizing renal function through minimizing cyclosporine exposure. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 4145.
13. Fiocchi R, Frigerio M, Parisi F et al. Guidelines for everolimus introduction in stable heart transplant. *Trapianti.* 2006; 3: 107.
14. Kuypers DRJ, Le Meur Ya, Cantarovich M et al. The Transplantation Society (TTS) Consensus Group on TDM of MPA. Consensus Report on Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Solid Organ Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 341–358.
15. Mohammadpour N, Elyasi S, Vahdati N. A Review on Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences.* 2011; 14 (6): 485–498.

*Статья поступила в редакцию 31.05.2018 г.
The article was submitted to the journal on 31.05.2018*