

Длительное применение эверолимуса в качестве одного из компонентов иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени

М.Ш. Хубутия, В.Е. Сюткин, Н.К. Кузнецова, С.В. Журавель, М.С. Новрузбеков

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ Москвы»

Контакты: Журавель Сергей Владимирович, sjuravel@rambler.ru

В статье освещен трехлетний опыт использования ингибиторов mTOR в схемах иммуносупрессивной терапии у пациентов после трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, иммуносупрессивная терапия, ингибиторы mTOR.

Long-term use of everolimus as a component of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients

M.Sh. Khubutia, V.E. Sjutkin, N.K. Kuznetsova, S.V. Zhuravel, M.S. Novruzbekov

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

This article presents a three-year experience with mTOR inhibitors in the schemes of immunosuppressive therapy in patients post liver transplantation.

Key words: liver transplantation, immunosuppressive therapy, inhibitors mTOR.

Введение

Одним из важных открытий в области иммунологии, совершенных в последние десятилетия, было обнаружение внутриклеточного регуляторного белка, связанного с рапамицином млекопитающих (mTOR). Эта протеинкиназа является важным путем регулирования нескольких биологических процессов, необходимых для клеточного деления, метаболизма и ангиогенеза. Поскольку mTOR интегрирует различные сигналы, полученные от воздействия множества факторов (в том числе от интерлейкинов 2 и 15), изменение его активности позволяет вмешиваться в течение различных патологических процессов. В последние годы активно изучается применение ингибиторов этого белка (которые сейчас чаще называют ингибиторами пролиферативного сигнала) – сиролимуса и эверолимуса (ЭВЕ) – при трансплантации солидных органов.

Большинство сведений об эффективности и побочных эффектах ингибиторов mTOR получено в исследованиях, проведенных у реципиентов почки; опыт применения этого класса препаратов у реципиентов печени ограничен [1]. Первые со-

общения о применении сиролимуса после трансплантации печени (ТП) позволяли предположить, что раннее включение этого препарата в схему иммуносупрессивной терапии увеличивает риск тромбоза печеночной артерии, ухудшает заживление ран и способствует увеличению летальности [2]. Результаты последующих исследований, в том числе ретроспективный анализ 688 реципиентов печени, получавших сиролимус, не подтвердили эти опасения [3].

Наиболее частым показанием к включению ингибиторов mTOR в схему иммуносупрессивной терапии является почечная недостаточность, которая развивается у 18–58% реципиентов печени через 5 лет после ортотопической ТП (ОТП) [4, 5]. При этом доза ингибиторов кальциневрина (ИК) уменьшается (так называемая минимизация ИК).

К другим показаниям к конверсии иммуносупрессивной терапии с ИК на ЭВЕ относится развитие злокачественных опухолей или профилактика их рецидива после ОТП. Изучаются возможности применения ЭВЕ при хроническом отторжении трансплантата, аутоиммунном гепатите трансплантата *de novo* и некоторых других состояниях.

Наиболее частым нежелательным явлением, наблюдавшимся у реципиентов солидных органов, получавших ЭВЕ, была гиперлипидемия. Ее пик приходился на 2–3-й мес после начала приема ЭВЕ, часто требовалось назначение препаратов, снижающих уровень холестерина. Миелосупрессия нехарактерна для ЭВЕ и встречалась в основном при назначении его высоких доз. После отмены препарата картина крови нормализовалась. Собственной нефротоксичности ЭВЕ не выявлено, однако показано усиление нефротоксичности циклоспорина при одновременном приеме этих препаратов без уменьшения дозы. При снижении дозы циклоспорина функция почек улучшалась.

В большинстве работ, посвященных изучению возможностей замены ИК на ЭВЕ, не выявлено увеличения частоты острого клеточного отторжения (ОКО). Только в 2 исследованиях, в которых отказ от ИК был слишком быстрым, авторы сообщают о частоте ОКО, составившей 7% и 10% [6, 7].

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность длительного применения ЭВЕ в схемах иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени при одновременном снижении дозы ИК.

Пациенты и методы

В Московском центре трансплантации печени ЭВЕ в качестве одного из компонентов иммуносупрессивной терапии начали применять с августа 2010 г. За это время его назначили 24 реципиентам печени (19 мужчинам и 5 женщинам), перенесшим ОТП с марта 2007 по февраль 2013 г. В 15 случаях ОТП была проведена в связи с терминальными стадиями хронических вирусных заболеваний печени, вызванных *HCV* (14) и *HBV/HDV* (1), в 5 – в связи с алкогольной болезнью печени, а в 4 – в связи с аутоиммунными болезнями печени. Двум реципиентам, оперированным по поводу алкогольного цирроза, выполнена одновременная аллотрансплантация печени и почки (АТПП). Средний возраст пациентов при ОТП составил 51 (95% ДИ: 48; 54) год.

Показаниями к включению ЭВЕ в схему иммуносупрессивной терапии являлись: почечная недостаточность (16 реципиентов) и гепатоцеллюлярный рак – ГЦР (7 реципиентов, из которых у 4 имелись нарушения функции почек). У одной пациентки показанием к назначению ЭВЕ послужил демиелинизирующий процесс в голов-

ном мозге, проявившийся преходящей слепотой, который был расценен как осложнение терапии такролимусом. В данном случае назначение ЭВЕ сопровождалось полной немедленной отменой такролимуса, к иммуносупрессивной терапии был добавлен преднизолон (5 мг/сут). У остальных реципиентов после включения в схему иммуносупрессивной терапии ЭВЕ доза ИК была снижена.

На момент проведения анализа длительность приема ЭВЕ у 12 пациентов составила менее 12 мес. Остальные 12 реципиентов принимали ЭВЕ более года и были включены в анализируемую группу. Восемью пациентам ЭВЕ назначали в отдаленном посттрансплантационном периоде в сроки от 6 до 51 мес после ОТП ($M=24,7$; 95% ДИ: 10,0; 39,3 мес), у остальных 4 ЭВЕ использовали в течение 1-го мес после ОТП.

До назначения ЭВЕ 8 реципиентов в качестве основного компонента иммуносупрессивной терапии получали такролимус, 4 – циклоспорин. Препараты микофеноловой кислоты (МФК) к моменту конверсии иммуносупрессии получали 7 пациентов: 2 – после АТПП, 4 – в раннем послеоперационном периоде и один, оперированный по поводу первичного билиарного цирроза. После включения ЭВЕ в схему иммуносупрессивной терапии у всех, кроме одного реципиента, МФК была отменена (немедленно при конверсии – у 3 пациентов в отдаленном посттрансплантационном периоде; через 3–7 мес после конверсии – у 3 реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде). Остальные 5 пациентов получали до конверсии монокомпонентную иммуносупрессию ИК.

ЭВЕ назначали в стартовой дозе 1–2 мг/сут (0,01–0,04 мг/кг) в два приема одновременно с ИК: в 10 и 22 ч. Целевая концентрация ЭВЕ в сыворотке крови, определяемая за 30 мин до приема препарата (C_0), составляла 5–12 нг/мл.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта (*Cockcroft-Gault*). Для сравнения двух связанных групп по количественным признакам применяли критерий Вилкоксона (*Wilcoxon*) для парных сравнений.

Результаты

После включения ЭВЕ в схему иммуносупрессивной терапии длительность наблюдения 12 реципиентов составила от 13 до 31 мес (медиана – 20 мес). Средняя доза такролимуса до назначения ЭВЕ была 3,75 (95% ДИ: 1,8; 5,7) мг/сут при медиане базовой концентрации 5 нг/мл. Доза циклоспорина

составила 150–300 мг/сут, т.е. 1,94–3,75 мг/кг, при базовой концентрации 79–262 нг/мл. После назначения ЭВЕ доза ИК была снижена. Средняя доза такролимуса составила 1,5 (95% ДИ: 0,4; 2,7) мг/сут при медиане C_0 – 1,65 нг/мл. Медианная доза циклоспорина в нашей группе больных на момент анализа была равна 125 мг/сут, медианная C_0 – 67,5 нг/мл.

Проводимая иммуносупрессивная терапия позволила предотвратить развитие тяжелого ОКО у всех реципиентов печени. Однако у пациентки, перенесшей ОТП в связи с первичным билиарным циррозом, после назначения ЭВЕ и снижения дозы такролимуса на протяжении 5 мес постепенно увеличивалась активность АЛТ и АСТ до 4-кратного уровня, что потребовало присоединения препарата МФК. После назначения МФК активность АЛТ и АСТ нормализовалась. Доза такролимуса была увеличена до поддержания C_0 около 5 нг/мл, после чего ЭВЕ был отменен. Пациентка чувствовала себя удовлетворительно в течение последующих 11 мес наблюдения. Дисфункция трансплантата, связанная с недостаточностью иммуносупрессии, развилась также у 3 больных, получавших противовирусную терапию препаратами пегинтерферона и рибавирина по поводу гепатита С. Нормализация активности АЛТ была получена только после увеличения дозы ИК с отменой ЭВЕ в 2 случаях, увеличения дозы ЭВЕ – в последнем случае. При дальнейшем наблюдении этого пациента ЭВЕ был заменен на МФК в связи с гиперлипидемией и афтозным стоматитом.

До назначения ЭВЕ функция почек была снижена у всех 12 реципиентов. Содержание креатинина в крови составляло 228 ± 86 мкмоль/л, а СКФ – $43,5 \pm 18,3$ мл/мин. Через 12 мес после минимизации ИК и назначения ЭВЕ содержание креатинина было $147,8 \pm 40$ мкмоль/л, а СКФ – $61,2 \pm 17,3$ мл/мин ($p < 0,005$). Пять реципиентов получали ЭВЕ более 2 лет. В этой подгруппе различия между исходным (207 ± 60 мкмоль/л) и наблюдаемым через 24 мес (166 ± 26 мкмоль/л) содержанием креатинина остались статистически значимы ($p = 0,04$). Через 24 мес после конверсии иммуносупрессии было зарегистрировано увеличение СКФ (с 49 ± 21 до 60 ± 18 мл/мин).

У 2 из 12 реципиентов, длительность наблюдения которых составила более 12 мес, на момент ОТП отмечен ГЦР. На момент проведения анализа признаков прогрессирования ГЦР не выявлено.

Изменения массы тела на фоне приема ЭВЕ у 9 реципиентов составили 1–5 кг, в 3 случаях наблюдалась значительная прибавка веса (7, 13 и

14 кг). Медиана индекса массы тела увеличилась на 1 (с 26,3 до 27,3) кг/м², что оказалось статистически значимо ($p = 0,04$).

Содержание холестерина в крови до назначения ЭВЕ составляло 3,8 (95% ДИ: 3,6; 4,1) мкмоль/л. К 12-му мес терапии ЭВЕ оно увеличилось до 5,25 (95% ДИ: 4,5; 6) мкмоль/л ($p = 0,02$). Содержание триглицеридов до назначения ЭВЕ составило 1,5 (95% ДИ: 0,9; 2) мкмоль/л. Через год после конверсии иммуносупрессии оно возросло до 2,9 (95% ДИ: 1,8; 4) мкмоль/л ($p < 0,05$). У 4 из 12 реципиентов на фоне длительного применения ЭВЕ уровень триглицеридов превысил 4,5 мкмоль/л. В связи с выраженной гиперлипидемией 5 пациентам был рекомендован фенофибрат в суточной дозе 145 мг, что позволило контролировать содержание липидов крови в пределах нормальных значений в 5 случаях. У одного пациента через 2 г. после назначения ЭВЕ уровень триглицеридов в крови превышал 9 (!) мкмоль/л, а холестерина – 8 мкмоль/л. Гиперлипидемия не поддавалась коррекции назначением розувастатина и фенофибрата. Уровень липидов нормализовался только после отмены ЭВЕ.

Ни в одном случае длительного приема ЭВЕ не наблюдалось клинически значимой протеинурии; следовая протеинурия отмечалась у 2 пациентов без тенденции к нарастанию.

Еще одним важным нежелательным явлением, возникшим на фоне приема ЭВЕ, явился афтозный стоматит. У 4 пациентов снижение дозы ЭВЕ и в 2 случаях отмена ЭВЕ привели к выздоровлению от стоматита. Ни в одном из наших наблюдений мы не выявили других причин развития стоматита, в том числе репликации вирусов герпетической группы.

Обсуждение

Эффективность иммуносупрессивной терапии у реципиентов, перенесших ОТП, обычно характеризуется частотой ОКО. В нашей небольшой группе больных после введения в схему ЭВЕ при одновременном снижении дозы ИК не было зафиксировано гистологически подтвержденных эпизодов ОКО. Вместе с тем у 3 реципиентов, получавших лечение интерфероном по поводу возвратной инфекции HCV трансплантата, наблюдалась дисфункция трансплантата, которая была связана с недостаточной иммуносупрессией. Эпизод дисфункции трансплантата, характеризовавшийся увеличением активности аминотрансфераз, отмечался также у пациентки, перенесшей

ОТП в связи с первичным билиарным циррозом. Биопсию печени не проводили, но во всех описанных случаях активность аминотрансфераз нормализовалась после увеличения дозы иммуносупрессивных препаратов.

Результаты исследований, в которых изучалась конверсия иммуносупрессивной терапии в отдаленные сроки после ОТП, неоднозначны. В наибольшем контролируемом клиническом испытании, включавшем более 600 реципиентов печени, не было выявлено улучшения фильтрационной функции почек после снижения дозы ИК и назначения сиролимуса [8]. Более того, последнее приводило к увеличению эпизодов ОКО. В другом проспективном исследовании конверсия иммуносупрессии на ЭВЕ с минимизацией ИК в отдаленные сроки после ОТП была признана безопасной, однако значительного улучшения функции почек также не было выявлено [9]. В оба исследования были включены реципиенты, средняя длительность наблюдения которых с момента ОТП составила более 3 лет.

Более обнадеживающей в плане сохранения функции почек является возможность минимизации ИК с одновременным назначением ЭВЕ в ранние сроки после ОТП. Так, *Masetti et al.* (2010), *De Simone et al.* (2012) изучали возможность очень ранней (30-е сут после ОТП) замены ИК на ЭВЕ [10, 11]. Частота ОКО через год после конверсии между группами реципиентов, получавших ИК и ЭВЕ, не различалась. В то же время функция почек заметно улучшилась, а частота хронической болезни почек тяжелой степени в группе больных, получавших ЭВЕ, была меньше, чем в группе сравнения, через 11 мес после рандомизации. *Fischer et al.* (2012) также подтвердили безопасность ранней (30-е сут после ОТП) минимизации ИК с одновременным назначением ЭВЕ в плане частоты ОКО, потери трансплантата и смерти реципиентов [12]. Однако убедительных результатов в плане нефропротекции через 11 мес после рандомизации при такой иммуносупрессивной терапии этим авторским коллективом получено не было.

Мы изучили возможность длительного (более года) применения ЭВЕ при одновременном снижении дозы ИК в небольшой группе реципиентов печени, в том числе у 2 реципиентов печени и почки, которые обычно нуждаются в более сильной иммуносупрессивной терапии. Из 12 пациентов, которые получали ЭВЕ более года, в 8 случаях его назначали в отдаленные сроки после ОТП, в 4 – минимизацию ИК проводили в течение 1-го мес после ОТП. Минимизация ИК с назначением ЭВЕ

в нашей небольшой группе реципиентов привела к улучшению функции почек через 12 мес после конверсии иммуносупрессии. Пять из 12 анализируемых пациентов получали ЭВЕ более 2 лет. Нефропротективный эффект сохранялся к 24-му мес.

Следует отметить ряд нежелательных явлений, часть из которых приводила к отмене препарата и пересмотру схемы иммуносупрессивной терапии. Так, у 2 реципиентов ЭВЕ был отменен через 2–5 мес после его назначения из-за развития стоматита, а еще у одного – из-за усиления протеинурии. Стоматит наблюдался у четверти наших реципиентов, не был связан с инфекционными и другими причинами и регрессировал после снижения дозы или отмены ЭВЕ. Симптоматическое лечение оказалось малоэффективным. При длительном приеме ЭВЕ на первый план выступали нарушения липидного обмена, в первую очередь триглицеридов. Через год после начала приема ЭВЕ содержание триглицеридов удваивалось, в половине случаев требовалось назначение фенофибрат, у одного пациента гиперлипидемия явилась главной причиной отмены ЭВЕ. *Levy et al.* (2006) сообщают о 7–10% частоте увеличения в крови уровня холестерина ($>9,1$ ммоль/л), наблюдавшейся независимо от суточной дозы ЭВЕ (1–4 мг) [13]. Сопоставимую частоту развития гиперхолестеролемии на фоне приема ЭВЕ отмечают также другие исследователи [6, 10]. При назначении плацебо в этих исследованиях частота увеличения содержания холестерина составляла 2–3%. Подробную информацию о частоте развития нежелательных явлений в группе из 240 реципиентов печени, получавших в течение года ЭВЕ, приводят *Saliba et al.* (2011). Они сообщают о повышении уровня в крови триглицеридов в 14,6% случаев, а холестерина – в 13,3%. Стоматит наблюдался авторами у 14,2% реципиентов [14]. В нашей группе больных мы не отметили клинически значимой протеинурии, развившейся после назначения ЭВЕ *de novo*, но у одного из реципиентов с мембранопролиферативным гломерулонефритом имело место увеличение протеинурии до нефротического уровня, что потребовало отмены препарата.

Заключение

Включение ЭВЕ в схему иммуносупрессивной терапии с одновременным снижением дозы ИК у реципиентов печени приводит к стойкому улучшению исходно нарушенной функции почек, которое сохраняется на протяжении 2 лет после конверсии иммуносупрессивной терапии. Одна-

ко значительное число нежелательных явлений, главными из которых служат нарушения липидного спектра и стоматит, приводят к необходимости отмены ЭВЕ у четверти пациентов. Особую осторожность следует соблюдать при проведении

противовирусной терапии гепатита С у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, основанную на применении ЭВЕ с одновременным снижением дозы ИК.

Литература

1. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation / S.A. Farkas [et al.] // *Transpl Int.* – 2009. – Vol. 22. – N1. – P. 49–60.
2. Fung, J. Rapamycin: friend, foe, or misunderstood? / J. Fung, A. Marcos // *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9. – N5. – P. 469–472.
3. A Decade of Experience Using mTor Inhibitors in Liver Transplantation / J. Campsen [et al.] // *J Transplant.* – 2011. – doi: 10.1155/2011/913094.
4. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ / A.O. Ojo [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – N 10. – P. 931–940.
5. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study / S. Karie-Guigues [et al.] // *Liver Transpl.* – 2009. – Vol. 15. – N9. – P. 1083–1091.
6. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: feasibility, safety, and impact on renal function / P. De Simone [et al.] // *Transpl Int.* – 2009. – Vol. 22. – N 3. – P. 279–286.
7. Rescue immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor drugs in liver transplantation / J.M. Martinez et al. // *Transplant Proc.* – 2010. – P. 42. – N 2. – P. 641–643.
8. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial / M.F. Abdelmalek [et al.] // *Am J Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – N 3. P – 694–705.
9. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial / P. De Simone [et al.] // *Liver Transpl.* – 2009. – Vol. 15. – N 10. – P. 1262–1269.
10. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and everolimus monotherapy in de novo liver transplant recipients preserves renal function / M. Masetti [et al.] // *Am J Transplant.* – 2010. – Vol. 10. – N 10. – P. 2252–2262.
11. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial / P. De Simone [et al.] // *Am J Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – N 11. – P. 3008–3020.
12. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation-PROTECT / L. Fischer [et al.] // *Am J Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – N 7. – P. 1855–1865.
13. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results / G. Levy [et al.] // *Liver Transpl.* – 2006. – Vol. 12. – N 11. – P. 1640–1648.
14. Conversion to everolimus in maintenance liver transplant patients: a multicenter, retrospective analysis / F. Saliba [et al.] // *Liver Transpl.* – 2011. – Vol. 17. – N 8. – P. 905–913.