

## Опыт применения эверолимуса у больных, перенесших ортотопическую трансплантацию печени

В.Е. Сюткин, О.И. Андрейцева, В.П. Никулина, А.О. Чугунов

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Контакты: В.Е. Сюткин, vladysutkin@mail.ru

*Проанализированы эффективность и безопасность назначения эверолимуса 10 реципиентам печени в посттрансплантационном периоде с одновременным снижением дозы ингибиторов кальциневрина. После конверсии иммуносупрессии длительность наблюдения за пациентами составила от 4 до 18 мес. Эпизодов острого клеточного отторжения не наблюдалось. Уже в первый месяц после включения эверолимуса в схему иммуносупрессивной терапии наблюдалось улучшение показателей функции почек, которое сохранялось при последующем наблюдении за больными. Серьезных нежелательных явлений не отмечено.*

**Ключевые слова:** эверолимус, трансплантация печени, ингибиторы кальциневрина, почечная недостаточность,

## The experience of use of everolimus in patients having undergone to orthotopic liver transplantation

V.E. Syutkin, O.I. Andreytseva, V.P. Nikulina, A.O. Chugunov

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

*The efficacy and safety of everolimus in 10 recipients of liver in the post-transplant period with simultaneous reducing the dose of calcineurin inhibitors are analyzed. After conversion of immunosuppression the duration of monitoring of patients ranged from 4 to 18 months. Episodes of acute cellular rejection were not observed. Already in the first month after inclusion of everolimus in the scheme of immunosuppressive therapy, there was observed an improvement in renal function, which persisted at follow-up of patients. No serious adverse events were observed.*

**Key words:** everolimus, liver transplantation, calcineurin inhibitors, renal failure.

### Введение

Одним из важных открытий в области иммунологии, совершенных в последние десятилетия, было обнаружение внутриклеточного регуляторного белка, связанного с рапамицином млекопитающих (mTOR, по другой классификации FKBP12). В последние годы активно изучается применение ингибиторов этого белка (чаще называют ингибиторами пролиферативного сигнала), сиролимуса и эверолимуса (ЭВЕ), при трансплантации солидных органов. Иммуносупрессивная активность ЭВЕ обусловлена способностью блокировать стимулированную интерлейкинами 2 и 15 пролиферацию Т-клеток, что предотвращает острое клеточное отторжение (ОКО). ЭВЕ также приводит к уменьшению пролиферации клеток гладкой мускулатуры и предотвращает ремоделирование сосудов – главный

механизм развития хронической нефропатии аллотрансплантата и васкулопатии трансплантата сердца.

Опыт применения ЭВЕ при ортотопической трансплантации печени (ОТП) ограничен. Levy с соавт. (2006) опубликовали результаты контролируемого клинического испытания, проведенного у 119 реципиентов печени. После рандомизации больные получали 0,5; 1 или 2 мг ЭВЕ или плацебо 2 раза в день вместе с циклоспорином и кортикостероидами в течение 12 мес [7]. Первичной конечной точкой исследования являлась безопасность применения препарата, также изучалась клиническая эффективность. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в частоте побочных эффектов, у реципиентов, получавших высокие дозы ЭВЕ, имелась тенденция к более частому их выявлению. Также была установлена тенденция к меньшей частоте

эпизодов ОКО в группах больных, получавших ЭВЕ. Это исследование продемонстрировало, что ЭВЕ обладает приемлемым профилем безопасности у реципиентов печени.

Наиболее частой причиной введения ЭВЕ в схему иммуносупрессивной терапии является почечная недостаточность, которая развивается у 18–58 % реципиентов печени через 5 лет после ОТП [6, 10]. К другим показаниям к конверсии иммуносупрессивной терапии с ингибиторами кальциневрина (ИК) на ЭВЕ относятся 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.

De Simone с соавт. (2009) изучали возможность замены иммуносупрессивной терапии ИК на ЭВЕ у 40 реципиентов печени, у которых после ОТП развилась токсичность, связанная с приемом ИК (нефротоксичность, нейротоксичность или периферическая ангиопатия). В 75 % случаев удалось перейти на монотерапию ЭВЕ через 12 мес после начала исследования, выживаемость составила 100 %. У тех пациентов, у которых конверсия иммуносупрессии прошла успешно, наблюдалось значительное улучшение функции почек [4].

Одним из наиболее интересных направлений в изучении ЭВЕ представляется использование этого препарата в сочетании с низкими дозами ИК (т.н. «минимизация» ИК). Продемонстрировано, что комбинация ЭВЕ и ИК в низких дозах является приемлемой альтернативой ИК, назначаемым в стандартных дозах, при этом функция почек значительно улучшается. Masetti с соавт. (2010) в рандомизированном исследовании изучил возможность очень ранней конверсии иммуносупрессии, заменяя ИК на ЭВЕ на 30-й день после ОТП [9]. Частота ОКО через год после конверсии не различалась между группами реципиентов, получавших ИК и ЭВЕ. 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. Имеется незначительное число обсервационных исследований, подтверждающих возможность замены ИК на ЭВЕ в отдаленные сроки после ОТП [1–3, 5, 8].

Наиболее частым нежелательным явлением, наблюдавшимся у реципиентов солидных органов, получавших ЭВЕ, являлась гиперлипидемия. Пик ее приходился на 2–3-й мес после начала приема препарата, часто требовалось назначение

гиполипидемических препаратов. Значительная миелосупрессия не характерна для ЭВЕ и встречалась, в основном, при назначении высоких доз препарата. После его отмены картина периферической крови нормализовалась. Собственной нефротоксичности ЭВЕ не имеет, однако в ранних исследованиях было выявлено 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 ОКО. Однако в двух исследованиях, в которых отказ от ИК был слишком быстрым, авторы сообщают о 7 и 10 % ОКО [4, 8].

Цель исследования – изучить безопасность включения ЭВЕ в схемы иммуносупрессивной терапии реципиентов печени при одновременном снижении дозы ИК, а также влияние данной конверсии иммуносупрессии на показатели функции почек.

## Материалы и методы

С августа 2010 г. по ноябрь 2011 г. ЭВЕ был назначен 10 реципиентам печени (восьмерым мужчинам и двум женщинам), перенесшим ОТП с марта 2007 г. по октябрь 2011 г. В пяти случаях ОТП была проведена в связи с терминальными стадиями хронических заболеваний печени (ХЗП), вызванных НСV, в трех – в связи с алкогольной болезнью печени, в двух – в связи с первичным билиарным циррозом и аутоиммунным гепатитом. Двум реципиентам, оперированным по поводу алкогольного цирроза, проведена одновременная аллотрансплантация печени и почки (АТПП). Гепатоцеллюлярный рак (в пределах миланских критериев) на фоне цирроза печени наблюдался у одного из реципиентов АТПП. Средний возраст пациентов при ОТП составил 50 (95% ДИ: 46; 54) лет, длительность наблюдения за реципиентами после ОТП 31 (95% ДИ: 17; 46) мес. Восьмерым реципиентам ЭВЕ назначался в отдаленном посттрансплантационном периоде в сроки от 6 до 51 мес после ОТП (M=24,7; 95 % ДИ: 10,0; 39,3 мес), в двух случаях ЭВЕ назначался в течение первого месяца после ОТП.

До назначения ЭВЕ семеро реципиентов в качестве основного компонента иммуносупрессивной терапии получали такролимус, трое – циклоспорин. Препараты микофеноловой кисло-

ты (МФК) к моменту конверсии иммуносупрессии получали пятеро реципиентов (два реципиента после АТПП, двое реципиентов в раннем послеоперационном периоде и реципиент, оперированный по поводу первичного билиарного цирроза). После включения ЭВЕ в схему иммуносупрессивной терапии у всех, кроме одного реципиента, МФК была отменена. Остальные пятеро реципиентов получали до конверсии монокомпонентную иммуносупрессию ИК. Средняя доза такролимуса до назначения ЭВЕ составляла 4,0 мг/сут (95 % ДИ: 1,8; 6,2) при базовой концентрации 3,0 нг/мл (медиана). Доза циклоспорина – 150, 200 и 250 мг/сутки, то есть 2,45, 1,94, 2,08 мг/кг, при базовой концентрации ( $C_0$ ) 131, 262 и 105 нг/мл соответственно.

Причиной назначения ЭВЕ с последующим снижением дозы ИК явилась почечная недостаточность (девять реципиентов) и демиелинизирующий процесс в головном мозге, проявившийся слепотой, который был расценен как осложнение терапии такролимусом, у одной реципиентки. У этой реципиентки назначение ЭВЕ сопровождалось полной немедленной отменой такролимуса, к иммуносупрессивной терапии был добавлен преднизолон (5 мг). У остальных девяти реципиентов после включения в схему иммуносупрессивной терапии ЭВЕ было принято снижение дозы ИК.

Начальная доза ЭВЕ у пяти реципиентов составила 2 мг/сутки, у 4-х – 1,5 мг/сутки, у 1 – 1 мг/сутки. Средняя начальная суточная доза ЭВЕ составила 0,023 (95% ДИ: 0,016; 0,029) мг/кг. Препарат назначался в два приема, одновременно с ИК в 10 и 22 ч. Целевая концентрация ЭВЕ в сыворотке крови ( $C_0$ ), определяемая за 30 мин до приема препарата, – 5–12 нг/мл.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Кокрофта–Гольта (Cockcroft–Gault). Для сравнения двух связанных групп по количественным признакам применялся критерий Вилкоксона (Wilcoxon) для парных сравнений.

### Результаты и обсуждение

После конверсии иммуносупрессии длительность наблюдения за реципиентами составила от 4 до 18 мес (медиана – 12 мес).

За время наблюдения серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. У всех реципиентов, которым начата терапия ЭВЕ, удалось уменьшить дозу ИК. Проводимая имму-

носупрессивная терапия оказалась адекватной для предотвращения эпизодов острого клеточного отторжения (ОКО). Суточную дозу циклоспорина удалось снизить с 250 до 150 мг/сут, с 200 до 50 мг/сут и со 150 до 100 мг/сут, при одновременном снижении  $C_0$  до 62, 13 и 90 нг/мл соответственно. Суточную дозу такролимуса у 6 реципиентов удалось снизить до 0,5–4 мг/сут, при снижении  $C_0$  до 1,6 нг/мл (медиана) ( $p < 0,05$ ), а в одном случае полностью отказаться от такролимуса. У одного пациента на фоне минимизации дозы ИК и приема ЭВЕ проводилась терапия гепатита С трансплантата пегилированным интерфероном альфа 2а (180 мкг/нед), что также не привело к развитию ОКО.

Для поддержания целевой концентрации  $C_0$  ЭВЕ необходимость в увеличении суточной дозы на 0,5–1,5 мг возникла у троих реципиентов, в уменьшении на 0,5–1 мг – у четырех; у троих – доза ЭВЕ оставлена прежней. На момент проведения анализа она составила 1,65 мг (95 % ДИ: 1,1; 2,2), т.е. 0,02 мг/кг (95 % ДИ: 0,014; 0,027). Медиана  $C_0$  ЭВЕ на момент анализа составила 7,2 нг/мл и не изменилась существенно по сравнению с начальной ( $p < 0,05$ ). Вариабельность  $C_0$  ЭВЕ в течение всего периода наблюдения была незначительной.

За время наблюдения на фоне приема ЭВЕ не было выявлено значительного изменения массы тела, которая увеличилась на 1–5 кг в шести случаях, уменьшилась на 2 кг – в трех, осталась прежней у одного реципиента.

До назначения ЭВЕ функция почек была нарушена у 9 реципиентов. Содержание креатинина в сыворотке составляло от 147 до 372 мкмоль/л, а СКФ – от 22 до 79 мл/мин (см. таблицу).

Содержание холестерина в сыворотке крови до назначения ЭВЕ было уточнено в восьми случаях (3,9 (95 % ДИ: 3,6; 4,1) мкмоль/л). К третьему месяцу терапии ЭВЕ оно увеличилось до 5,0 (95 % ДИ: 4,3; 5,6) мкмоль/л ( $p = 0,046$ ). К сожалению, содержание триглицеридов в крови до назначения ЭВЕ исследовалось только у 5 реципиентов (Me – 1,3 мкмоль/л). Малое число реципиентов не позволяет корректно оценить статистическую значимость увеличения содержания триглицеридов после конверсии иммуносупрессии (Me – 4,5 мкмоль/л к 12-му мес терапии ЭВЕ). В связи с выраженной гиперлипидемией двум пациентам был рекомендован фенофибрат в суточной дозе 145 мг, что позволило контролировать содержание липидов сыворотки в пределах нормальных значений.

Динамика показателей функции почек после назначения ЭВЕ и уменьшения дозы ИК

Показатель	До назначения ЭВЕ	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q25; Q75)	208 (152; 304)	147,3 (137; 158)	140 (121; 156)	155 (126; 169)	149 (143; 157)
СКФ, мл/мин, Ме (Q25; Q75)	37,5 (31; 61)	62 (47; 68)	67,5 (62,0; 74,0)	62,5 (56; 78,5)	62 (49; 72)
Число наблюдавшихся больных, n	10	10	10	8	5
P (по сравнению с исходным)		0,005	0,005	<0,02	0,043

Клинически значимой протеинурии не наблюдалось ни в одном случае.

Мы изучили возможность назначения ЭВЕ при одновременном снижении дозы ИК в небольшой группе реципиентов печени, в том числе – у двоих реципиентов печени и почки, которые обычно нуждаются в более сильной иммуносупрессивной терапии. В восьми случаях конверсия иммуносупрессии проводилась в отдаленном посттрансплантационном периоде. Настоящая работа представляет ретроспективное обобщение собственного опыта ежедневной клинической практики. Мы испытывали настороженность в отношении безопасности ЭВЕ при одновременной минимизации ИК и первоначально назначали ЭВЕ в отдаленном посттрансплантационном периоде, поэтому длительность наблюдения за двумя реципиентами, которым конверсия иммуносупрессии поведена в ранние сроки после ОТП, к моменту проведения анализа составляет соответственно 4 и 6 мес.

Кандидатами на конверсию иммуносупрессивной терапии в первую очередь рассматривались реципиенты, у которых была нарушена функция почек. Можно предполагать частично обратимый характер почечной недостаточности после ОТП, связанный с нефротоксичностью ИК. До назначения ЭВЕ доза ИК была подобрана таким образом, чтобы поддерживать  $C_0$  на нижней границе допустимой при монокомпонентной иммуносупрессии нормы. У двух пациентов  $C_0$  ИК находилась в пределах середины терапевтического диапазона. В одном случае пациентка перенесла гистологически доказанное ОКО в отдаленном посттрансплантационном периоде, успешно леченое «пульсом» метилпреднизолона, и дальнейшее снижение дозы циклоспорина без добавления ЭВЕ было признано небезопасным. В другом случае конверсия иммуносупрессии не была связана с почечной недостаточностью и сопровождалась одномоментной отменой такролимуса. Еще у одного реципиента на момент конверсии иммуносупрессии  $C_0$  циклоспорина составляла

262 нг/мл, что превышает рекомендованный терапевтический диапазон концентраций циклоспорина в отдаленном посттрансплантационном периоде. Этот пациент демонстрировал очень низкие «пиковые» концентрации циклоспорина при высокой  $C_0$ , при этом получаемая им доза циклоспорина была менее 2 мг/кг/сут (ИМТ – 33,4 кг/м<sup>2</sup>).

У всех наших пациентов, включая пациентку, у которой назначение ЭВЕ не было вызвано почечной недостаточностью, наблюдалось увеличение СКФ и снижение содержания креатинина в крови уже через месяц после конверсии иммуносупрессии. Это улучшение сохранялось на протяжении последующего периода наблюдения, вплоть до года, и было статистически значимым. Медиана СКФ увеличилась на 24,5 мл/мин (на 65 % исходного уровня). Большинство исследователей сообщают о более скромных результатах. Так, Saliba с соавт. (2011) получили небольшое, но статистически значимое увеличение СКФ (4 мл/мин; 6,5 % исходной) через месяц после начала терапии. При анализе подгруппы больных, у которых на момент конверсии иммуносупрессии имелась почечная недостаточность, к году терапии СКФ возросла более чем на 8 мл/мин, т.е. на 18,2 % исходной. Возможно, относительно небольшая степень увеличения СКФ, полученная исследователями, связана с проведением конверсии иммуносупрессии в отдаленные сроки (4,9±5,2 года) после ОТП, когда изменения функции почек приобрели необратимый характер [11].

De Simone с соавт. также сообщают прирост СКФ на 4 мл/мин [4]. При проведении многофакторного анализа исходный уровень креатинина оказался единственным фактором, влиявшим на возможность улучшения функции почек после изменения иммуносупрессивной терапии. В другом проспективном исследовании тот же авторский коллектив не выявил улучшения функции почек через 6 месяцев после отмены ИК (или минимизации их у 20 % больных) и назначе-

ния ЭВЕ, несмотря на то что время от момента ОТП до конверсии иммуносупрессии было меньше. Авторы объясняют неудовлетворительные результаты исходно низкой СКФ (51 мл/мин). Обобщая результаты приведенных исследований, можно полагать, что минимизация или полная отмены ИК с одновременным назначением ЭВЕ позволит улучшить показатели функции почек, если хроническая болезнь почек не продвинулась слишком далеко. Сопоставимый с полученным нами прирост СКФ (почти 30 мл/мин) был получен Masetti с соавт. при раннем (на 30 день после ОТП) отказе от ИК и конверсии на ЭВЕ [9]. Эти результаты позволяют предполагать, что более ранняя минимизация ИК позволит сохранить функцию почек после ОТП значительному числу реципиентов.

Важным результатом нашей работы можно считать демонстрацию безопасного уменьшения дозы ИК вплоть до полной их отмены при назначении ЭВЕ в суточной дозе 1,5–2 мг. При трансплантации почки лечение ЭВЕ рекомендуют начинать в дозе 0,75 мг два раза в день, а базовую концентрацию в крови поддерживать в пределах 3–8 нг/мл. В большинстве работ, посвященных использованию ЭВЕ после ОТП, концентрация ЭВЕ в крови поддерживается на более высо-

ком уровне, а начальной дозой ЭВЕ является 2 мг/сут. В случае перехода к монотерапии ЭВЕ его концентрацию в крови рекомендуют поддерживать на уровне 6–10 нг/мл. Мы стремились поддерживать  $C_0$  ЭВЕ в диапазоне 5–12 нг/мл. Следует отметить быстрое достижение целевых концентраций препарата в крови, коррекция дозы (при необходимости) была небольшой. Незначительная вариабельность базовой концентрации ЭВЕ после достижения целевых значений обуславливает возможность не очень частого (ежемесячного) ее определения при длительном наблюдении.

## Выводы

Включение ЭВЕ в схему иммуносупрессивной терапии реципиентов, перенесших ОТП или АТПП, не приводит к увеличению частоты серьезных нежелательных явлений, в том числе острого клеточного отторжения, и позволяет значительно снизить дозу ИК. Проведение иммуносупрессивной терапии ИК в низких дозах и ЭВЕ приводит к улучшению функции почек уже через месяц после конверсии иммуносупрессии. Это улучшение сохраняется в течение последующих 12 мес.

## Литература

1. Efficacy, tolerance, and safety of mammalian target of rapamycin inhibitors as rescue immunosuppressants in liver transplantation / J.M. Alamo [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2009. – 41(6). – P. 2181–2183.
2. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction / J.F. Castroagudin [et al.] // *Liver Transplant.* – 2009. – 15 (12). – P. 1792–1797.
3. Results of the conversion to everolimus in renal transplant recipients with post-transplantation malignancy / C. Chiurciu [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2010. – 42 (1). – P. 277–279.
4. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation. feasibility, safety, and impact on renal function / P. De Simone [et al.] // *Transplant. Int.* – 2009. – 22 (3). – P. 279–286.
5. Use of everolimus as a rescue immunosuppressive therapy in liver transplant patients with neoplasms / J. Gomez-Camarero [et al.] // *Transplant.* – 2007. – 84 (6). – P. 786–791.
6. 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 Transplant.* – 2009. – 15 (9). – P. 1083–1091.
7. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results / G. Levy [et al.] // *Liver Transplant.* – 2006. – 12 (11) – P. 1640–1648.
8. Rescue immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor drugs in liver transplantation / J.M. Martinez [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2010. – 42 (2). – P. 641–643.
9. 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. – 10 (10). – P. 2252–2262.
10. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ / A.O. Ojo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – 349 (10). – P. 931–940.
11. Conversion to everolimus in maintenance liver transplant patients: a multicenter, retrospective analysis / F. Saliba [et al.] // *Liver Transplant.* – 2011. – 17 (8). – P. 905–913.