

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-24-30

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

О.А. Герасимова¹, Н.В. Марченко^{1, 2}, И.И. Тилеубергенов¹, В.Н. Жуйков¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: обоснование рационального выбора поддерживающей иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени (ТП). **Материалы и методы.** В исследование включили 42 реципиента печени от посмертного донора, наблюдавшихся в сроки от 1 мес. до 15 лет после ТП. Средний возраст на момент ТП $49,4 \pm 7,0$ года. Все пациенты получали эверолимус в сочетании с низкими дозами такролимуса пролонгированного действия. Эверолимус назначен при нефротоксичности такролимуса (13 чел.), гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) в анамнезе (21 чел.), развитии злокачественных новообразований (ЗНО) иной локализации *de novo* (8 чел.). Целевые концентрации такролимуса – 2–3 нг/мл, эверолимуса – 3–8 нг/мл. Оценивали нежелательные явления эверолимуса, динамику концентрации холестерина в сыворотке крови через 12, 36, 60 и 120 мес. от конверсии на эту схему по сравнению с данными от 20 случайно выбранных реципиентов на монотерапии такролимусом. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по СКД-ЕРІ в те же периоды наблюдения. Жесткость печени в кРа определили методом транзитной эластографии однократно ко времени завершения исследования. В случае ГЦР в анамнезе учитывали исходный уровень альфа-фетопroteина (АФП). **Результаты.** Длительное применение эверолимуса с низкими дозами такролимуса пролонгированного действия не привело к ухудшению функции почек (СКФ в начале $84,13 \pm 16,70$ мл/мин/1,73 м² и в конце периода наблюдения $84,99 \pm 21,30$ мл/мин/1,73 м² достоверно не отличалась), но уровень холестерина в сыворотке крови оставался достоверно выше, чем при использовании монотерапии такролимусом ($5,7 \pm 0,91$ ммоль/л против $4,01 \pm 1,21$ через 12 мес. наблюдения и $5,52 \pm 1,51$ ммоль/л против $4,58 \pm 0,72$ у пациентов на терапии 120 мес.). Из 21 чел. с анамнезом ГЦР рецидив или прогрессирование произошли у 6 пациентов (30%), что зависело от исходного уровня АФП перед ТП – $429,2 \pm 306,9$ Ме/мл ($Z = 4,2$, $p = 0,0001$). Жесткость печени, измеренная однократно в конечной точке ретроспективного исследования, составила $4,8 \pm 1,8$ кРа (F0–1 по METAVIR). **Заключение.** Длительное применение поддерживающей иммуносупрессивной терапии после ТП, сочетающей прием низких доз такролимуса пролонгированного действия с эверолимусом, безопасно, профилактирует нефротоксичность ингибиторов кальциневрина (ИКН), не предотвращает рецидив ГЦР, который зависит от биологической активности опухоли.

Ключевые слова: трансплантация печени, эверолимус, такролимус пролонгированного действия, скорость клубочковой фильтрации, гиперхолестеринемия, жесткость печени, альфа-фетопrotein.

Для корреспонденции: Герасимова Ольга Анатольевна. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70. Тел. (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru, oa_gerasimova@rrcrst.ru

Corresponding author: Olga Gerasimova. Address: 70, Leningradskaya str., Pesochnyy, St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru, oa_gerasimova@rrcrst.ru

OPTIMIZING MAINTENANCE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER LIVER TRANSPLANTATION

O.A. Gerasimova¹, N.V. Marchenko^{1, 2}, I.I. Tileubergenov¹, V.N. Zhuykov¹

¹ Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to justify the rational selection of maintenance immunosuppressive therapy following liver transplantation (LT). **Materials and methods.** The study included 42 recipients of deceased donor liver grafts, observed for periods ranging from 1 month to 15 years LT. The mean age at transplantation was 49.4 ± 7.0 years. All patients received everolimus in combination with low-dose extended-release tacrolimus. Indications for everolimus therapy were tacrolimus-induced nephrotoxicity ($n = 13$), history of hepatocellular carcinoma (HCC, $n = 21$), and development of *de novo* malignancies at non-hepatic sites ($n = 8$). Target trough concentrations were 2–3 ng/mL for tacrolimus and 3–8 ng/mL for everolimus. Adverse events of everolimus and serum cholesterol dynamics were assessed at 12, 36, 60, and 120 months after conversion to this regimen, and compared with data from 20 randomly selected recipients maintained on tacrolimus monotherapy. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI equation at the same time points. Liver stiffness (kPa) was measured by transient elastography once at study completion. In patients with a history of HCC, baseline alpha-fetoprotein (AFP) levels were also taken into account. **Results.** Long-term use of everolimus with low-dose extended-release tacrolimus did not impair renal function (baseline GFR: 84.13 ± 16.70 mL/min/1.73 m²; final GFR: 84.99 ± 21.30 mL/min/1.73 m²). However, serum cholesterol levels were consistently higher compared with tacrolimus monotherapy (12 months: 5.7 ± 0.91 vs 4.01 ± 1.21 mmol/L; 120 months: 5.52 ± 1.51 vs 4.58 ± 0.72 mmol/L). Among 21 patients with a history of HCC, recurrence or progression occurred in 6 patients (30%), which was associated with elevated baseline AFP levels prior to LT (429.2 ± 306.9 U/mL; $Z = 4.2$, $p = 0.0001$). Liver stiffness, assessed once at the endpoint of the retrospective study, averaged 4.8 ± 1.8 kPa, corresponding to F0–1 by the METAVIR scale. **Conclusion.** Long-term maintenance therapy with everolimus combined with low-dose extended-release tacrolimus after LT is safe and helps mitigate calcineurin inhibitor (CNI) nephrotoxicity. Nevertheless, this regimen does not prevent recurrent HCC, which depends on the biological activity of the tumor.

Keywords: liver transplantation, everolimus, extended-release tacrolimus, glomerular filtration rate, hypercholesterolemia, liver stiffness, alpha-fetoprotein.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении десятилетий достижения в трансплантологии были связаны с разработкой новых лекарств, как это было в случае циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, микофенолата мофетила, тимоглобулина и антагонистов рецепторов интерлейкина-2. К сожалению, в последнее десятилетие клинические исследования новых молекул претерпели неудачи, а кроме того, развивался рынок дженериков, создав как экономические выгоды, так и трудности при выборе одного из нескольких и чередовании приема разных наименований, часть из которых не была тщательно изучена [1]. Это не относится к эверолимусу и микофеноловой кислоте, которые прошли клинические исследования и считаются полноценными иммуносупрессантами [2]. Ингибиторы кальциневрина (ИКН), в большинстве случаев такролимус, продолжают играть ключевую роль в схемах поддерживающей иммуносупрессии после трансплантации печени (ТП) [3, 4]. Сохраняется неопределенность относительно рационального режима поддерживающей иммуносупрессии, поскольку,

по данным метаанализов, не удается доказать преимущества какой-либо комбинации препаратов [5].

Однако хорошо известно о развитии хронической нефротоксичности при длительном их применении, которая негативно влияет на жизненный прогноз [3, 6]. Одной из стратегий профилактики повреждения почек является минимизация доз такролимуса в сочетании с приемом блокаторов пролиферативного сигнала (mTOR) [3, 7]. Кроме того, эверолимус, обладая антипролиферативными эффектами, назначается реципиентам трансплантата печени с анамнезом гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) или при выявлении злокачественных новообразований (ЗНО) внепеченочной локализации *de novo* [8]. Таким образом, формируется когорта пациентов, для которых предпочтительной схемой поддерживающей иммуносупрессии является сочетание низких доз ИКН и mTOR-ингибиторов.

Исходя из указанных сведений и результатов ранее проведенных исследований, где доказана эффективность пролонгированной формы такролимуса после ТП, авторы обобщили опыт длительного использования низких доз такролимуса пролонгирован-

ного действия и эверолимуса у реципиентов трансплантата печени, наблюдавшихся в одном центре. Поскольку подобных исследований немного [9, 10], демонстрация эффективности именно такой схемы иммуносупрессии может внести определенный вклад в решение проблемы длительного выживания реципиентов после ТП. Поэтому целью исследования стало обоснование рационального выбора схемы иммуносупрессии в отдаленном периоде после ТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включили данные наблюдения за 42 реципиентами трансплантата печени из амбулаторного центра трансплантологии в сроки от 1 до 15 лет после ТП. Из них 16 мужчин, 26 женщин, средний возраст на момент ТП составил $49,4 \pm 7,0$ года, ретроспективный анализ завершен к концу 2023 г. У всех реципиентов было обосновано назначение эверолимуса начальными признаками нефротоксичности (13 чел.), ГЦР в анамнезе (21 чел.), ЗНО внепеченочной локализации *de novo* (8 чел.) – рис. 1. Эверолимус назначали в сроки не ранее 1 мес. после ТП. Стартовая суточная доза эверолимуса составила 3 мг. Далее дозу титровали под контролем концентрации его в крови, целевая концентрация составила 3–8 нг/мл. Концентрацию такролимуса поддерживали на уровне 2 нг/мл. Концентрацию такролимуса и эверолимуса определяли на автоматическом биохимическом анализаторе.

Эффективность иммуносупрессии оценивали по основным показателям крови: билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, креатинин, мочеви́на.

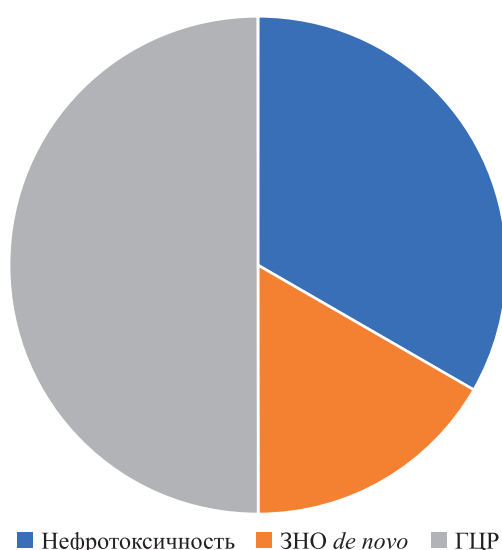


Рис. 1. Распределение пациентов по причине конверсии на эверолимус

Fig. 1. Distribution of patients according to the indication for conversion to everolimus

Оценивали наличие или отсутствие протеинурии, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (мл/мин/1,73 м^2).

Ретроспективно удалось оценить только уровень общего холестерина в крови с сравнением с группой реципиентов из случайной выборки в 20 чел., получавших монотерапию стандартными дозами такролимуса пролонгированного действия и не имевших дисфункции трансплантата.

Уровень альфа-фетопротеина (АФП) определяли перед ТП у пациентов с ГЦР.

На аппарате Fibroskan-430Mini методом транзитной эластографии оценивали жесткость печени в кРа ко времени завершения исследования.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Statistica for Windows, v. 14. Использовали методы дискриптивной и непараметрической статистики, для оценки межгрупповых различий применили коэффициент Манна–Уитни, зависимости показателей в исследуемой группе оценивали по значению коэффициента Спирмена, достоверными считали данные с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При целевых концентрациях эверолимуса 3–8 нг/мл и такролимуса не более 3 нг/мл средние значения поддерживающих доз к завершению этапа наблюдения составили $2,75 \pm 0,4$ и $2,1 \pm 0,9$ мг/сут соответственно (табл. 1).

Длительное наблюдение за функциональным состоянием трансплантата печени не выявило существенных отклонений от нормы основных показателей (билирубин, АЛТ, АСТ) в точках измерения 12, 36, 60 и 120 мес. использования данной схемы иммуносупрессии. Нежелательные явления, которые зафиксированы, не носили угрожающего для трансплантата и реципиента характера, своевременно корректировались назначением препаратов железа в случае анемии, коррекции доз иммуносупрессивных агентов (рис. 2).

Наиболее частым осложнением терапии была гиперхолестеринемия – с частотой в 28,5%. Средний уровень общего холестерина в начале и за все время наблюдения существенно не изменился (рис. 4), со-

Таблица 1

Средние поддерживающие дозы иммуносупрессивных препаратов
Average maintenance doses and target immunosuppressant concentrations

Препарат	Стартовая доза, мг	Средняя поддерживающая доза, мг/сут	Концентрация, нг/мл
Эверолимус	3	$2,75 \pm 0,4$	3–8
Такролимус		$2,1 \pm 0,9$	2–3

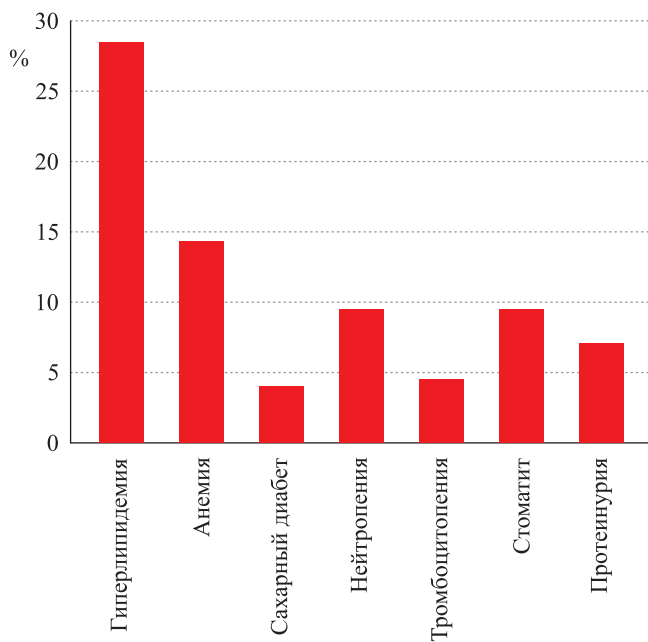


Рис. 2. Доля нежелательных явлений при длительном использовании комбинации эверолимуса и низких доз такролимуса пролонгированного действия

Fig. 2. Proportion of adverse events during long-term therapy with everolimus combined with low-dose extended-release tacrolimus

ставляя вначале $5,69 \pm 1,19$ ммоль/л, у тех, кто получал изучаемую схему 10 лет – $5,52 \pm 1,51$ ммоль/л. Таким образом, мы подтверждаем негативное влияние эверолимуса на уровень холестерина в крови и доказываем его, сравнивая со случайной выборкой 20 пациентов, длительно получавших монотерапию такролимусом, с нормальной функцией трансплантата печени (табл. 2). Различия были достоверными за все время наблюдения. Всем пациентам с гиперхолестеринемией был рекомендован длительный прием статинов. Несмотря на рекомендованный прием статинов, некоторые пациенты отказывались их принимать, поэтому показатели холестерина в целом оставались неудовлетворительными, хотя в подгруппе из 10 человек, принимавших статины, уровень холестерина в периферической крови не превышал допустимых значений, составляя через 10 лет $4,73 \pm 0,31$ ммоль/л.

За время наблюдения от 12 до 120 мес. средние значения креатинина, СКФ оставались в допустимых пределах (рис. 3). Так, через год применения схемы «эверолимус + низкие дозы пролонгированного такролимуса» СКФ была $84,13 \pm 16,70$ мл/мин/1,73 м², через 3 и 5 лет – $91,15 \pm 14,17$ и $84,92 \pm 17,72$ мл/мин/1,73 м² соответственно, а у тех, кто достиг

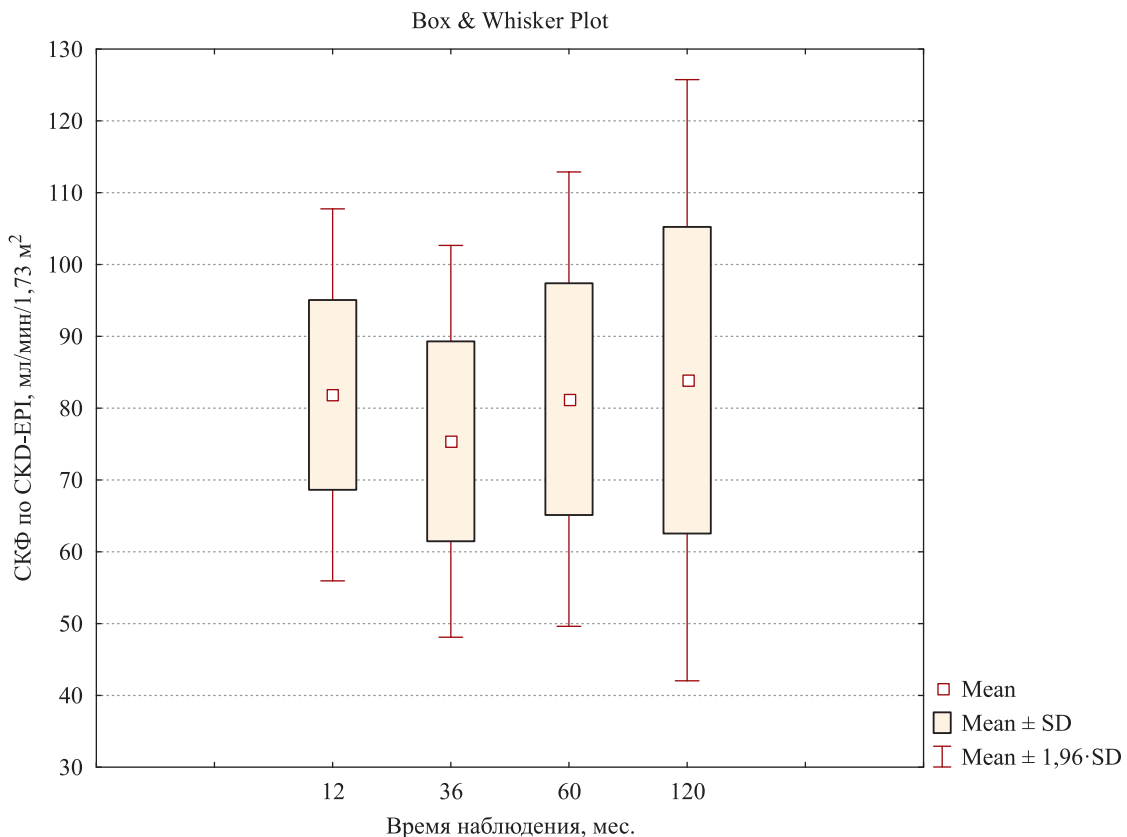


Рис. 3. Динамика почечной функции на фоне приема такролимуса пролонгированного действия в низкой дозе и эверолимуса

Fig. 3. Dynamics of renal function in patients receiving low-dose extended-release tacrolimus with everolimus

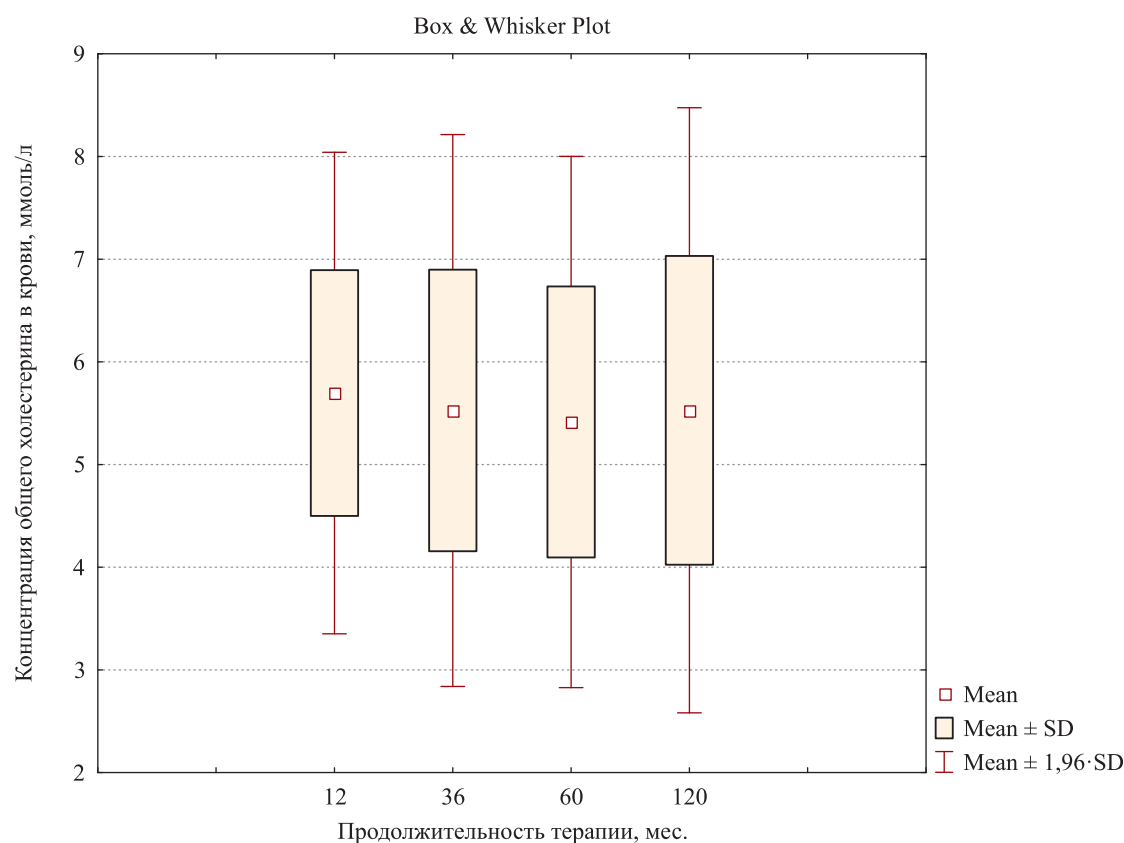


Рис. 4. Динамика общего холестерина в крови у пациентов, длительно принимавших эверолимус и такролимус пролонгированного действия в редуцированной дозе

Fig. 4. Dynamics of total serum cholesterol in patients receiving long-term therapy with everolimus and low-dose extended-release tacrolimus

Таблица 2

Сравнительная динамика содержания холестерина в крови у реципиентов, получавших разные схемы иммуносупрессии

Comparative dynamics of blood cholesterol levels in liver transplant recipients under different immunosuppressive regimens

Схема	Срок применения, мес.			
	12	36	60	120
Такролимус + эверолимус	$5,7 \pm 0,91^*$	$5,52 \pm 1,32^{**}$	$5,4 \pm 1,38^*$	$5,52 \pm 1,51^{**}$
Такролимус	$4,01 \pm 1,21$	$4,11 \pm 0,82$	$4,34 \pm 0,90$	$4,58 \pm 0,72$

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

10-летнего порога наблюдения – $84,99 \pm 21,30$ мл/мин/1,73 м².

Из 21 человека с анамнезом ГЦР на фоне данного режима поддерживающей иммуносупрессии рецидив или прогрессирование произошли у 6 пациентов (30%) в различные сроки после ТП. Средний уровень АФП перед ТП был $429,2 \pm 306,9$ Мг/мл (макс. – 1500, мин. – 3,6 Мг/мл).

Рецидив оказался зависимым от исходного уровня АФП ($Z = 4,2$, $p = 0,0001$).

Проведенное однократное исследование плотности печени на фоне анализируемой схемы иммуносупрессии косвенно подтвердило ее эффективность, т. к.

фиброза не выявили, среднее значение – $4,8 \pm 1,8$ kPa (F0–1 по METAVIR).

ОБСУЖДЕНИЕ

В обзорном исследовании Pavel Trunečka [2] проведен анализ публикаций поздней конверсии с такролимуса двукратного приема на его пролонгированную форму, доказано, что переход на такролимус пролонгированного действия следует признать оправданным, поскольку последний вариант более удобен в использовании, и таким образом, улучшается соблюдение режима приема лекарств, более того, улучшается выживаемость пациентов. Одна-

ко в обсуждаемой группе пациентов было показано назначение эверолимуса как второго компонента, который требует двукратного приема, поэтому данный аргумент не имел принципиального значения. Тем не менее длительный прием пролонгированной формы такролимуса способствует более стабильной концентрации его в крови, что подтверждается данными большинства исследователей [11].

На основании данных двух рандомизированных исследований [12], включивших 772 реципиента печени, из них 488 – от посмертного донора (H2304) и 284 – от родственного донора (H2307), объединенных для оценки эффективности и безопасности эверолимуса с низкой дозой такролимуса по сравнению со стандартной схемой приема такролимуса за 24 месяца наблюдения, сделан вывод о сопоставимости двух схем по совокупной эффективности, при оценке частоты отторжения, подтвержденного биопсией, потере трансплантата или смерти (9,8% против 10,8%; $p = 0,641$). По влиянию на почечную функцию, оцененную по снижению СКФ через 24 мес. после рандомизации, предпочтительней оказалась схема с эверолимусом ($-8,37$ мл/мин/ $1,73$ м² против $-13,40$; $p = 0,001$). В нашем же исследовании, значительно превышающем по срокам наблюдения предыдущее, но включившем небольшое число пациентов, редукции СКФ не выявили. Так, через 12 мес. после конверсии средняя СКФ была $84,13 \pm 16,70$ мл/мин, а у тех, кто получал редуцированную дозу такролимуса пролонгированного действия 120 и более мес. – $84,99 \pm 21,30$ мл/мин. Вероятно, такую благополучную ситуацию можно связать с анализом малой группы и тщательным контролем за пациентами.

По данным исследований, у пациентов, перенесших ТП по поводу ГЦР, вне Миланских критериев, количество рецидивов ГЦР было ниже, хотя и не было статистически значимым при приеме эверолимуса (5,9% [1 из 17] против 23,1% [6 из 26], $p = 0,215$), в то время как у пациентов в рамках Миланских критериев они были сопоставимы, независимо от уровня АФП перед ТП [12]. Авторы этого сравнительного исследования пришли к выводу о необходимости дальнейших долгосрочных исследований.

Принято считать, что уровень АФП более 400 Ме/мл определяет высокий риск рецидива ГЦР [13]. Что касается рецидивов ГЦР в нашем исследовании, то уровень АФП, измеренный до ТП, однозначно влиял на вероятность рецидива ($Z = 4,2$, $p = 0,0001$), его значения колебались в больших пределах – от нормальных до 1500 Ме/мл (среднее значение – $429,2 \pm 306,9$ Ме/мл).

В недавней обзорной публикации S. Poudel et al. [14] обобщен опыт использования различных схем поддерживающей иммуносупрессии, с целью минимизации токсических эффектов рекомендована монотерапия ИКН или mTOR у стабильных пациен-

тов, а модификацию терапии следует рассматривать при наличии ренальной дисфункции, протеинурии, сочетая mTOR с низкими дозами ИКН. У пациентов в отдаленном посттрансплантационном периоде надо стремиться к минимизации и даже отмене иммуносупрессии, особенно для профилактики рецидива ГЦР. Однако такой подход опасен развитием необратимого отторжения, потерей трансплантата, поэтому применяемая в нашем исследовании схема может быть признана рациональным выбором.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученный опыт назначения поддерживающей иммуносупрессивной терапии после ТП, сочетающей прием низких доз такролимуса пролонгированного действия с эверолимусом, позволяет заключить, что данная схема является безопасной, сохраняющей удовлетворительную функцию трансплантированной печени и собственных почек реципиента. Наиболее частым осложнением при длительном приеме эверолимуса является гиперхолестеринемия, которая поддается коррекции современными гиполипидемическими препаратами.

К сожалению, назначение такой схемы иммуносупрессии не предотвращает рецидив ГЦР у пациентов после ТП. Очевидно, ведущую роль в прогнозе играют биологическая активность опухоли и приверженность к критериям отбора, принятым в трансплантационном центре. Возможно, требуются большие профилактические дозы эверолимуса, но это требует дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Van Gelder T. ESOT Advisory Committee on Generic Substitution. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int*. 2011 Dec; 24 (12): 1135–1141. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01378.x. PMID: 22032583.
2. Trunečka P. Once-daily tacrolimus in liver transplantation: a ‘me-too drug’, or a therapeutic advantage. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 Apr; 22 (2): 118–122. doi: 10.1097/MOT.0000000000000387. PMID: 28079558.
3. Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Everolimus: a guide to its use in liver transplantation. *BioDrugs*. 2013 Aug; 27 (4): 407–411. doi: 10.1007/s40259-013-0041-6. PMID: 23696253.
4. Abaalkhail FA, Al Sebayel MI, Shagrani MA, O’Hali WA, Almasri NM, Alalwan AA et al. Clinical Practice Guidelines for Liver Transplantation in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2021 Sep; 42 (9): 927–968. doi: 10.15537/smj.2021.42.9.20210126. PMID: 34470833; PMCID: PMC9280503.

5. Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 31; 3 (3): CD011639. doi: 10.1002/14651858.CD011639.pub2.
 6. De Simone P, Fagioli S, Cescon M, De Carlis L, Tiso-ne G, Volpes R, Cillo U. Consensus Panel. Use of Everolimus in Liver Transplantation: Recommendations From a Working Group. *Transplantation*. 2017 Feb; 101 (2): 239–251. doi: 10.1097/TP.0000000000001438.
 7. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020 Jun-Aug; 46–47: 101681. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101681. Epub 2020 Sep 11. PMID: 33158467.
 8. Cillo U, De Carlis L, Del Gaudio M, De Simone P, Fagioli S, Lupo F et al. Immunosuppressive regimens for adult liver transplant recipients in real-life practice: consensus recommendations from an Italian Working Group. *Hepatol Int*. 2020 Dec; 14 (6): 930–943. doi: 10.1007/s12072-020-10091-5. Erratum in: *Hepatol Int*. 2021 Jun; 15 (3): 831. PMID: 33099753; PMCID: PMC7803715.
 9. Mulder MB, van Hoek B, van den Berg AP, Polak WG, Alwayn IPJ, de Jong KP et al. Three-year results of renal function in liver transplant recipients on low-dose sirolimus and tacrolimus: a multicenter, randomized, controlled trial. *Liver Transpl*. 2023 Feb 1; 29 (2): 184–195. doi: 10.1097/LVT.0000000000000003. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36668691.
 10. Trunečka P, Klempnauer J, Bechstein WO, Pirenne J, Friman S, Zhao A et al. DIAMOND† study group. Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens – The DIAMOND Study. *Am J Transplant*. 2015 Jul; 15 (7): 1843–1854. doi: 10.1111/ajt.13182. PMID: 25707487; PMCID: PMC5024030.
 11. Dumortier J, Duvoux C, Dubel L, Bazin F, Houssel-Debry P. A Multicenter, Prospective, Observational Study of Conversion from Twice-Daily Immediate-Release to Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus in Liver Transplant Recipients in France: The COBALT Study. *Ann Transplant*. 2019 Aug 27; 24: 506–516. doi: 10.12659/AOT.916041. PMID: 31451681; PMCID: PMC6728630.
 12. Lee SG, Jeng LB, Saliba F, Singh Soin A, Lee WC, De Simone P et al. Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in liver transplant recipients: 24-month results from the pooled analysis of 2 randomized controlled trials. *Transplantation*. 2021 Jul 1; 105 (7): 1564–1575. doi: 10.1097/TP.0000000000003394. PMID: 33741847; PMCID: PMC8221719.
 13. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022 Mar; 76 (3): 681–693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018. PMID: 34801630; PMCID: PMC8866082.
 14. Poudel S, Gupta S, Saigal S. Basics and Art of Immunosuppression in Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2024 May-Jun; 14 (3): 101345. doi: 10.1016/j.jceh.2024.101345. PMID: 38450290; PMCID: PMC10912712.
- Статья поступила в редакцию 21.02.2025 г.
The article was submitted to the journal on 21.02.2025*