

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-2-34-40

ПРИМЕНЕНИЕ ЭВЕРОЛИМУСА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПО ДАННЫМ ОДНОГО ЦЕНТРА

О.А. Герасимова, Д.А. Гранов, Ф.К. Жеребцов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Анализ результатов применения эверолимуса после трансплантации печени в одном центре. **Материалы и методы.** Больных ($n = 23$), получавших сертикан после трансплантации печени, выполненной в РНЦРХТ, наблюдали в сроки от полугода до 5 лет, выборка была сопоставима с основной группой из 50 больных, получавших стандартные схемы иммуносупрессии, по полу, возрасту, срокам послеоперационного лечения. Конверсия на эверолимус проводилась в сроки от 1 мес. после ОТП, после выписки из стационара, и в более отдаленные сроки по показаниям: при гепатоцеллюлярном раке в удаленном органе, при нефротоксичности ИКН, при развитии злокачественных новообразований внепеченочной локализации, при непереносимости ИКН. Мониторировали концентрацию ИКН и эверолимуса в крови (целевая концентрация такролимуса – $1,5\text{--}2$ нг/мл, эверолимуса $3\text{--}8$ нг/мл). Определяли СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Оценивали нежелательные явления эверолимуса. **Результаты.** Представлены схемы иммуносупрессии с использованием эверолимуса, нежелательные явления, основным из которых была дозозависимая гиперхолестеринемия ($34,7\%$), средний уровень холестерина в крови достоверно не отличался от группы сравнения $5,6 \pm 0,9$ против $5,1 \pm 1,4$ ммоль/л ($Z = 1,3$, $p = 0,17$). Эверолимус не был отменен ни у одного пациента, несмотря на нежелательные явления. Функция почек сохранялась удовлетворительной в течение всего периода наблюдения (35 ± 16 мес.). СКФ по формуле СКД-ЕРІ перед назначением препарата – $75,8 \pm 17,5$ мл/мин. У 6 больных, принимавших сертикан в течение 5 лет, конечная СКФ $96,6 \pm 5,1$ мл/мин. Средние значения СКФ в группе сертикана через 12 мес. после конверсии достоверно не отличались от показателя в группе сравнения: $87,5 \pm 16,3$ мл/мин против $94,2 \pm 16,8$ мл/мин ($p = 0,08$). Из 13 больных с ГЦР в удаленном органе у 5 выявили метастазы в печени и легких, выживаемость в этой группе зависела от соблюдения Миланских критериев ($Z = 2,4$, $p = 0,02$). **Заключение.** Эверолимус позволяет поддерживать стабильной функцию почек, для предотвращения прогрессирования почечной недостаточности он должен назначаться как можно ранее. Оптимальным считаем сочетание эверолимуса со сниженной дозой ИКН. Несмотря на то что нежелательные явления развиваются у большинства больных, при адекватном мониторинге концентрации иммуносупрессантов, своевременной коррекции дозы они купируются, отмены препарата не требуется.

Ключевые слова: эверолимус, такролимус, трансплантация печени, скорость клубочковой фильтрации, гиперхолестеринемия.

EVEROLIMUS IN CLINICAL PRACTICE AFTER LIVER TRANSPLANTATION: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

О.А. Gerasimova, D.A. Granov, F.K. Zherebtsov

Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies (RSCRST) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. Single-center analysis of everolimus treatment after liver transplantation. **Materials and methods.** 23 patients having received Certican after OLT in RSCRST were observed in period from 6 months to 5 years; comparison group consisted of 50 patients who received immunosuppressive scheme with tacrolimus. Conversion to everolimus was performed in the period from 1 month after OLT after discharge and at later time according to the

Для корреспонденции: Герасимова Ольга Анатольевна. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70. Тел. (812) 596-90-96. E-mail: ren321@mail.ru.

For correspondence: Gerasimova Olga Anatolievna. Address: 70, Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Tel. (812) 596-90-96. E-mail: ren321@mail.ru

indications: hepatocellular cancer, cumulative CNI nephrotoxicity, the development of malignancies, and intolerance to CNI. The concentrations of CNI and everolimus in the blood (target concentration of tacrolimus 1.5–2 ng/ml, everolimus 3–8 ng/ml) were monitored. Glomerular filtration rate (GFR) was determined using the CKD-EPI equation. Adverse events of everolimus were evaluated. **Results.** The immunosuppressive scheme with everolimus is presented; adverse events with dose-dependent hypercholesterolemia (34.7%) as the main; the average level of blood cholesterol was not significantly different from that in the control group, 5.6 ± 0.9 vs 5.1 ± 1.4 mmol/l ($Z = 1.3$, $p = 0.17$). Renal function was stable throughout the observation period (35 ± 16 months). GFR (CKD-EPI) before conversion was 75.8 ± 17.5 ml/min. 6 patients treated with Certican for 5 years had final GFR 96.6 ± 5.1 ml/min. GFR in the group of Certican at 12 months post conversion was 87.5 ± 16.3 ml/min vs 94.2 ± 16.8 ml/min ($p = 0.08$) in the control group. We revealed metastases to the liver and lungs in 5 patients from 13 patients with HCC, survival rate in this group depended on the compliance with the Milan criteria ($Z = 2.4$, $p = 0.02$). **Conclusion.** Everolimus allows maintaining of a stable renal function to prevent progression of renal failure; conversion should be initiated as early as possible. Combination of everolimus with reduced dose of CNI is optimal. Despite the fact that side effects are developing in most patients, adequate monitoring of immunosuppressive drug concentration and timely dose adjustments are able to reduce their severity, discontinuation of Certican is not required.

Key words: everolimus, tacrolimus, liver transplantation, glomerular filtration rate, hypercholesterolemia.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия базовые протоколы иммуносупрессии после трансплантации печени были основаны на применении ингибиторов кальциневрина: начиная с восьмидесятых годов прошлого века – циклоспорина А, девяностых – такролимуса. Ингибиторы кальциневрина (ИКН) сочетали с кортикостероидами. В конце девяностых годов стали широко использовать антиметаболиты, моноклональные антитела и микофенолаты [1]. В начале 2000-х появился опыт применения блокаторов пролиферативного сигнала (mTOR-ингибиторов), в частности сиролимуса, который должен был бы заменить ИКН, однако его широкое использование было ограничено из-за развития серьезных нежелательных явлений, а именно артериального тромбоза [2]. Несколько лет спустя появился новый представитель m-TOR-ингибиторов, эверолимус, который сначала стали использовать для лечения отторжения при трансплантации сердца и легких [3, 4]. С 2012 г. препарат сертикан был одобрен к применению после трансплантации печени Европейским медицинским агентством [5].

Блокаторы пролиферативного сигнала, как известно, снижают экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста и трансформирующего фактора роста бета, которые участвуют в опухолевом ангиогенезе [6, 7]. При трансплантации солидных органов эффективность и безопасность определяются уровнем концентрации препарата 3–8 нг/мл в сыворотке крови при комбинации с ИКН. Его использование признано как в практике трансплантации печени взрослым, так и в педиатрической практике [9, 10]. Препарат назначают как *de novo*, так и в отдаленные сроки после трансплантации при выявлении онкопатологии и нефротоксичности ИК [8]. Наиболее частыми побочными эффектами являются лейкопения, гиперлипидемия, желудочно-

кишечные расстройства, замедленное заживление ран, стоматит, ангионевротический отек, протеинурия и интерстициальный отек легких [11, 12].

В ФГБУ «РНЦРХТ» эверолимус стали применять с 2010 г. у тех пациентов, гепатоцеллюлярный рак у которых был выявлен до трансплантации печени, с целью профилактики возможного рецидива, а в последующем и у пациентов, демонстрирующих признаки кумулятивной нефро- и гепатотоксичности ИКН [13]. Таким образом, был накоплен опыт длительного применения препарата сертикан у группы больных после ОТП от посмертного донора, наблюдавшихся в одном центре. Следует отметить, что препарат закупался из средств регионального бюджета. Обобщение и анализ полученных ретроспективных данных позволят уточнить показания к назначению блокаторов пролиферативного сигнала, определить тактику ведения больных, получающих данный препарат, а также перспективы его дальнейшего применения в реальной клинической практике.

Целью настоящего исследования стал анализ накопленного опыта применения эверолимуса после трансплантации печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включили группу из 23 больных, получавших сертикан после ОТП, средний возраст $51,3 \pm 6,4$ года, женщин – 13, мужчин – 10. Эта выборка была сопоставима с основной популяцией больных, получавших стандартные схемы иммуносупрессии, по полу, возрасту, срокам послеоперационного лечения. Для сравнения произвольно выбрали 50 больных, находящихся под амбулаторным наблюдением в РНЦРХТ, получавших такролимус.

Конверсия на эверолимус проводилась в сроки от 1 мес. после ОТП, после выписки из стационара, а также в более отдаленные сроки по показа-

ниям: при гепатоцеллюлярном раке в удаленном органе, при нефротоксичности ИКН, при развитии злокачественных новообразований внепеченочной локализации, при непереносимости ИКН. Через 7–10 дней после назначения сертикана мониторировали концентрацию такролимуса и эверолимуса в сыворотке крови и основные биохимические показатели (билирубин, АЛТ, АСТ, холестерин, ГГТП, щелочная фосфатаза).

13 больных (56%) стали получать препарат с целью профилактики рецидива верифицированной до ОТП гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Первоначальная суточная доза составила 3 мг. Целевая концентрация в сыворотке крови, определяемая иммунологическим методом, 3–8 нг/мл.

У двух женщин (8,6%) препарат был назначен после выявления рака гениталий (тела и шейки матки). Пациентки получали комплексную химиолучевую терапию, редуцированную схему иммуносупрессии, ингибитор кальциневрина (такролимус) и эверолимус в тех же стартовых дозах. У одной больной с поликистозной болезнью на 15-м году после ОТП на фоне ХБП 3-й ст. выявили почечно-клеточный рак, выполнили резекцию верхнего полюса левой почки и назначили эверолимус в виде монотерапии. Целью конверсии на эверолимус у 4 больных было торможение прогрессирования нефротоксичности ИКН. Препаратом выбора у 3 больных стал сертикан ввиду индивидуальной непереносимости ИКН, которая выразилась в сильных болях в мышцах, суставах, существенно ограничивающих двигательную активность.

Через 7–10 дней после назначения сертикана определяли концентрацию такролимуса и эверолимуса в сыворотке крови и основные биохимические показатели (билирубин, АЛТ, АСТ, холестерин, ГГТП, щелочную фосфатазу). За время наблюдения изучали все основные биохимические показатели функции печени и почек с кратностью не реже одного раза в два месяца. Мониторировали концентрацию ИКН и эверолимуса в крови. Придерживались концентрации такролимуса 1,5–2 нг/мл, а эверолимуса – 3–8 нг/мл.

Эпизоды отторжения на фоне конверсии исключали, выполняя УЗИ с УЗДГ трансплантата, биопсию печени по показаниям.

Нефротоксичность ИКН оценивали по данным скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-EPI, по наличию и степени протеинурии.

При регулярных визитах к трансплантологу отслеживали нежелательные эффекты эверолимуса: гематологические по данным лабораторных тестов, кожные проявления.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Statistica for Windows v.10. Использовали методы дискриптивной и непараметрической статистики, для оценки межгрупповых различий применили коэффициент Манна–Уитни, зависимости показателей в исследуемой группе оценивали по значению коэффициента Вилкоксона, достоверными считали данные при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Схемы иммуносупрессии после конверсии на эверолимус, представленные в табл. 1, основаны на клиническом наблюдении за каждым из больных, обоснованы динамикой лабораторных показателей, демонстрировавших нормальную функцию трансплантата печени.

После конверсии вираж трансаминаз не выше 3–4 норм отмечен у 4 больных (17%), при увеличении дозы сертикана и достижении целевой концентрации препарата в крови показатели нормализовались. Показаний к биопсии печени не было.

Из табл. 2, где представлены основные нежелательные явления, которые были зафиксированы после назначения эверолимуса, видно, что анемия развивалась не чаще, чем в основной популяции больных, не принимавших препарат.

ЦМВ-инфекции не отмечено, тогда как в группе сравнения она была выявлена у 2 больных. К сожалению, в нашем наблюдении достоверно чаще выявляли гиперлипидемию, причем средний уровень холестерина был выше, чем в группе сравнения: $5,6 \pm 0,9$ ммоль/л против $5,1 \pm 1,4$, но различия оказались

Таблица 1

Схемы иммуносупрессии с использованием эверолимуса
Immunosuppression schemes with everolimus

	Эверолимус + такролимус	Эверолимус + микофеноловая кислота	Эверолимус
Число больных	12	4	7
Средняя суточная доза эверолимуса	$3,4 \pm 0,4$ мг	3 мг	
Средняя суточная доза второго компонента	1,5 мг	360 мг	
Целевая концентрация компонента	1–2 нг/мл		
Целевая концентрация эверолимуса	4–5 нг/мл	5–7 нг/мл	5–7 нг/мл
Средний срок наблюдения	31,8 мес.	24,7 мес.	46,8 мес.

Таблица 2

Нежелательные явления при использовании эверолимуса

Adverse effects of everolimus

Нежелательный эффект	Эверолимус (n = 23)	Без эверолимуса (n = 50)
Анемия	2 (8,6%)	3 (6%)
ЦМВ	0	2 (4%)
Гиперлипидемия	8 (34,7%)*	12 (24%)
Сахарный диабет <i>de novo</i>	2 (8,6%)	5 (10%)
Нейтропения	3 (13%)	4 (8%)
Тромбоцитопения	4 (17,4%)	12 (24%)
Стоматит	1	0
Почечная недостаточность	1 (4,3%)*	4 (8%)
Протеинурия	2 (8,6%)*	2 (4%)

Примечание. * – p < 0,05.

недостовверными (коэффициент Манна–Уитни 1,3, p = 0,17). Было отмечено, что гиперлипидемия развивалась в течение полугода после конверсии. При этом оказалось, что чем выше суточная доза препарата, тем выше уровень холестерина в сыворотке крови (коэффициент Вилкоксона 4,1, p = 0,0004). Коррекцию осуществляли назначением статинов.

Эпизоды нейтропении были временными и отмечались не чаще, чем у других больных. Следует отметить, что почечную недостаточность в группе больных, получавших эверолимус, которая регистрировалась до начала приема препарата, при коррекции дозы ИКН или даже отмены такролимуса, удавалось компенсировать в большинстве случаев.

А в группе произвольно выбранных больных, не получавших эверолимуса, она достоверно чаще встречалась, что послужило аргументом для конверсии на эверолимус в дальнейшем. Учитывая возможность развития протеинурии при назначении эверолимуса, всем больным проводили мониторинг анализов мочи, при котором выявили вновь возникшую протеинурию только у 2 больных, она была минимальной и не прогрессировала при дальнейшем наблюдении.

Эверолимус не был отменен ни у одного пациента, несмотря на нежелательные явления, которые отмечались у большинства больных. Коррекция осуществлялась уменьшением дозы эверолимуса, назначением препаратов, способных купировать возникшие отклонения.

Двое больных, получавших эверолимус, имели реинфекцию хронического вирусного гепатита С (генотип 1в), получили лечение препаратом викайра-пак, на период проведения которого сертикан был отменен, по достижении устойчивого вирусологического ответа прием был возобновлен. Степень фиброза по Fibroscan 0-1 в течение 18 мес. наблюдения.

Пациенты, принимавшие эверолимус, демонстрировали удовлетворительную функцию почек в течение всего периода наблюдения, который составил 35 ± 16 мес. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле СКД-EPI, составила перед назначением препарата 75,8 ± 17,5 мл/мин, дальнейшая динамика демонстрировала сохранность функции почек в течение всего периода наблюдения (рис.). У тех больных, кто принимал

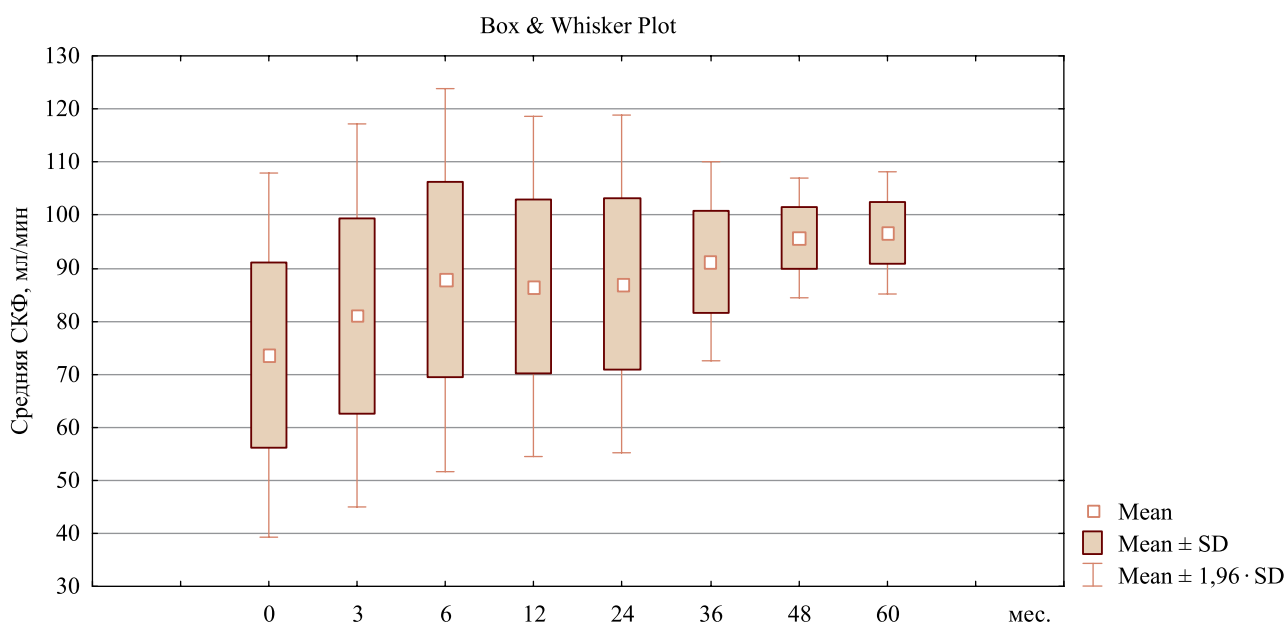


Рис. Динамика скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-EPI, на фоне приема сертикана

Fig. GFR dynamic in everolimus treatment period (СКД-EPI)

сертикан в течение 5 лет, а их 6 человек, конечная СКФ $96,6 \pm 5,1$ мл/мин. Однако при сравнении средних значений СКФ в группе сертикана через 12 мес. после конверсии и в произвольной выборке из 50 больных не получено достоверных отличий: $87,5 \pm 16,3$ мл/мин против $94,2 \pm 16,8$ мл/мин ($p = 0,08$).

Следует отметить, что у тех больных, кому конверсия осуществлялась на фоне нефротоксичности ИКН, СКФ после снижения дозы или отмены ИКН возросла, но уровень креатинина в сыворотке крови остался повышенным. Так, у больного А., 60 лет, через 6 лет после ОТП уровень креатинина на фоне приема такролимуса был 135 мкмоль/л, СКФ 42 мл/мин, после конверсии на эверолимус через 12 мес. – 124 мкмоль/л, СКФ – 47 мл/мин, что указывает на необходимость более ранней конверсии.

К сожалению, не всем больным с ГЦР в анамнезе, получившим сертикан в стандартной дозе 3 мг в сутки, удалось избежать метастазирования в посттрансплантационном периоде. Несмотря на то что анализировалась столь небольшая группа из 13 больных с ГЦР в удаленном органе, полученная убедительная связь выживаемости с Миланскими критериями ($Z = 2,4$, $p = 0,02$), то есть именно у больных с более распространенным поражением печени, оперированных «вне Миланских критериев», развились метастазы в легких или в трансплантате, 3 пациента умерли в сроки от 6 до 39 мес. после ОТП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно рекомендациям EASL [14], доказанным считается позитивное влияние эверолимуса в сочетании с низкими дозами ИКН на сохранение функции почек в отдаленном периоде после ОТП. По данным некоторых исследований, использование иммуносупрессивного протокола с эверолимусом и отменой ИКН обеспечивало лучшую функцию почек без повышения риска отторжения [15]. Однако в проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании в течение 6 мес. среднее изменение клиренса креатинина от исходного было одинаковым у пациентов, получавших эверолимус со сниженной дозой или отменой ИКН, и пациентов, получавших ИКН в стандартной дозе [16]. Дальнейшие рандомизированные клинические исследования подтвердили, что терапия эверолимусом без ИКН возможна после ОТП, при этом функция почек по сравнению с пациентами, получающими ИКН по крайней мере 3 года, достоверно лучше [17, 18]. В проспективном рандомизированном многоцентровом открытом исследовании, длившемся 24 мес., скорректированное увеличение СКФ от рандомизации до 24-го месяца отмечалось на фоне приема

эверолимуса с такролимусом в сниженной дозе по сравнению с теми больными, кто принимал только такролимус ($p < 0,001$). Однако рандомизация на отмену такролимуса была остановлена раньше срока из-за значительного повышения частоты острого отторжения, подтвержденного биопсией [5, 20].

Безусловно, эверолимус является необходимым компонентом иммуносупрессии при развитии нефротоксичности ИКН, который позволяет существенно снизить, а иногда и отменить такролимус. Наш опыт достоверно это доказал. Из 23 больных, начинавших его прием, 7 человек получают препарат в режиме монотерапии, что требует, однако, более тщательного мониторинга функции пересаженного органа, но за среднее время наблюдения почти 4 года (46,8 мес.), признаков отторжения или дисфункции трансплантата не было зафиксировано. Причем одна больная получает эверолимус в сочетании с телбивудином, назначенным для профилактики реинфекции вирусного гепатита В, который тоже может вызывать нейтропению, но таких эпизодов у нее не отмечалось.

Несмотря на то что эверолимус назначали в рекомендованных дозах 3 мг в сутки, поддерживая концентрацию его в крови 3–8 нг/мл, не удалось предотвратить рецидивы и метастазирование ГЦР у 3 больных, им потребовались хирургические методы лечения. Одна больная, к сожалению, умерла, но прожила после ОТП более 3,5 года, возможно, такой исход связан с тем, что ОТП выполнена «вне Миланских критериев». Две больные при развитии метастатического поражения легких получают софрафениб в сочетании с эверолимусом, одна из них наблюдается 7 лет, другая более 18 мес. со времени обнаружения метастазов. Таким образом, сочетание двух указанных препаратов способно тормозить прогрессирование заболевания.

К сожалению, нежелательные явления при длительном приеме эверолимуса развиваются практически у большинства больных, они не носят угрожающего характера, не требуют отмены препарата, могут корректироваться снижением дозы, введением дополнительных медикаментов, что, к сожалению, увеличивает затраты на лечение.

По нашим наблюдениям наиболее частым осложнением является гиперхолестеринемия, которая выявлена у 37% больных, средний уровень холестерина через 3 мес. после конверсии на эверолимус составил $6,3 \pm 1,4$ ммоль/л, что потребовало назначения статинов, побочным эффектом приема которых может быть повышение ферментов цитолиза. Тем не менее при длительном наблюдении нарушений функции трансплантата не было отмечено, а средний уровень холестерина в исследуемой группе составил $5,5 \pm 0,9$ ммоль/л, который достоверно не

отличался от показателя у не принимавших эверолимус больных – $5,14 \pm 1,4$ ммоль/л ($p = 0,09$).

Сочетание эверолимуса с микофеноловой кислотой может усиливать миелодепрессивный эффект эверолимуса. Но такое сочетание возможно. Данные рандомизированного мультицентрового исследования, завершеного в 2016 г., подтверждают это положение [20]: 4 больных из исследованной нами группы принимают сертикан и микофеноловую кислоту более двух лет, при этом гематологические показатели стабильны.

Оптимальным, на основании нашего опыта, мы считаем сочетание эверолимуса с редуцированными дозами ИКН.

В 2014 г. опубликованы данные мультицентрового исследования, целью которого была оценка влияния эверолимуса на фиброз при реинфекции вирусного гепатита С. К сожалению, несмотря на наличие антипролиферативного эффекта, использование эверолимуса было сопряжено с серьезными нежелательными явлениями и отменой препарата у 23% больных [21]. Данные крупного мультицентрового рандомизированного исследования N 2304 демонстрировали снижение темпов прогрессирования фиброза и вирусной нагрузки у больных, получавших эверолимус со сниженной дозой такролимуса [22]. По нашим данным, 2 больных с ГЦР в удаленном органе на фоне хронического вирусного гепатита С получили противовирусную терапию без интерферона, 2 больных ранее – пегилированными интерферонами с рибавирином, все достигли устойчивого вирусологического ответа 12 и 24 нед. Но эверолимус на время лечения был отменен. В настоящее время фиброз по Fibroscan F0-F1.

В феврале 2017 г. опубликованы совокупные данные национальной рабочей группы из Италии [23], где определены основные положения по раннему назначению эверолимуса после трансплантации печени и по конверсии в отдаленном периоде, соответствующие принципам, которых придерживались и авторы настоящего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании опыта длительного наблюдения за 23 больными в отдаленном периоде после трансплантации печени считаем, что блокаторы пролиферативного сигнала позволяют поддерживать стабильной функцию почек, улучшить ее у тех больных, кто имел признаки нефротоксичности ИКН, для предотвращения прогрессирования почечной недостаточности эверолимус должен назначаться как можно ранее. Оптимальным считаем сочетание эверолимуса со сниженной дозой ИКН. Однако сочетание эверолимуса с микофеноловой кислотой возможно.

Основными показаниями к назначению блокаторов пролиферативного сигнала в раннем послеоперационном периоде являются наличие ГЦР в удаленном органе, а также индивидуальная непереносимость ИКН.

Необходимость в назначении эверолимуса возникает и при развитии опухолей различной локализации, которым реципиенты после трансплантации солидных органов, получающие иммуносупрессивные препараты пожизненно, более подвержены, чем иные категории больных.

В настоящее время реинфекция вирусного гепатита С, на наш взгляд, требует раннего начала противовирусной терапии без интерферона, что обеспечит излечение больного. Доступность такой терапии ограничена, поэтому назначение эверолимуса, потенциально угнетающего пролиферативную активность вируса, может затормозить развитие фиброза, но при этом высок риск серьезных нежелательных явлений.

Нежелательные явления при длительном приеме эверолимуса нередки, но при диспансерном наблюдении за больными они своевременно выявляются, большинство из них купируются коррекцией дозы, назначением соответствующих препаратов, в частности, статинов для коррекции гиперхолестеринемии, как наиболее частого нежелательного явления.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для проведения исследования и подготовки статьи не были использованы какие-либо источники финансирования, требующие раскрытия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bilbao I, Dopazo C, Lazaro J, Castells L, Caralt M, Sapisochin G et al. Multiple indications for everolimus after liver transplantation in current clinical practice. *World J. Transplant.* 2014 June 24; 4 (2): 122–132. PMID: 25032101. doi: 10.5500/wjt.v4.i2.122.
2. Fortin MC, Raymond MA, Madore F, Fugère JA, Paquet M, St-Louis G et al. Increased risk of thrombotic microangiopathy in patients receiving a cyclosporin-sirolimus combination. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 946–952. PMID: 15147429. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00428.x.
3. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 847–858. PMID: 12944570. doi: 10.1056/NEJMoa022171.
4. Tedesco-Silva H, Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in *de novo* renal transplant recipients. *Transpl. Int.* 2007; 20: 27–36. PMID: 17181650. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00414.x.

5. Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 1734–1745. PMID: 23714399. doi: 10.1111/ajt.12280.
6. Schuurman HJ, Zenke G, Zerwes HG, Schreier MH. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties *in vitro* and *in vivo*. *Transplantation.* 1997; 64: 36–42. PMID: 9233698.
7. Dumont FJ. Everolimus. Novartis. *Curr Opin. Investig Drugs.* 2001; 2: 1220–1234. PMID: 11717808.
8. Bilbao I, Sapisochin G, Dopazo C, Lazaro JL, Pou L, Castells L et al. Indications and management of everolimus after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 2172–2176. PMID: 19715864. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.087.
9. Nielsen D, Briem-Richter A, Sornsakrin M, Fischer L, Nashan B et al. The use of everolimus in pediatric liver transplant recipients: first experience in a single center. *Pediatr. Transplant.* 2011; 15: 510–514. PMID: 21696525. doi:10.1111/j.1399-3046.2011.01515.
10. Saliba F, Dharancy S, Lorho R, Conti F, Radenne S et al. Conversion to everolimus in maintenance liver transplant patients: a multicenter, retrospective analysis. *Liver Transpl.* 2011; 17 (8): 905–913. doi: 10.1002/lt.22292. PMID: 21384525.
11. Masetti M, Rompianesi G, Montalti R, Romano A, Spaggiari M, Ballarin R et al. Effects of everolimus monotherapy on hematological parameters and iron homeostasis in *de novo* liver transplant recipients: preliminary results. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 1947–1949. PMID: 18675097. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.05.068.
12. Schrader J, Sterneck M, Klose H, Lohse AW, Nashan B, Fischer L. Everolimus-induced pneumonitis: report of the first case in a liver transplant recipient and review of treatment options. *Transpl. Int.* 2010; 23: 110–113. PMID: 19497063. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00900.
13. Герасимова ОА, Жеребцов ФК, Филиппенко МО, Гранов ДА. Первый опыт применения эверолимуса после трансплантации трупной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 16: 120. Gerasimova JA, Zherabtsov FK, Filippenko MO, Granov DA. Perviy opyt primeneniya everolimusa posle transpalantacii trypnoy pecheni. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2014; 16: 120.
14. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation. *J. Hepatol.* 2016; 64 (2): 433–485. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.
15. Gastroagudin JF, Molina E, Romero R, Otero E, Tomé S, Varo E. Improvement of renal function after from a calcineurini inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Liver Transpl.* 2009; 15: 1792–1797. PMID: 19938140. doi: 10.1002/lt.21920.
16. De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl.* 2009; 15: 1262–1269. PMID: 19790150. doi: 10.1002/lt.21827.
17. Fisher L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation – PROTECT. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 1855–1865. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04049.x. PMID: 22494671.
18. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 701–710. PMID: 24502384. doi: 10.1111/ajt.12615.
19. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, Jonas S et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in *de novo* liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 3008–3020. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04212.x. PMID: 22882750.
20. Saliba F, Duvoux C, Gugenheim J, Kamar N, Dharancy S, Salamé E et al. Efficacy and safety of everolimus and mycophenolic acid with early tacrolimus withdrawal after liver transplantation: A multicenter, randomized trial. *Am. J. Transplant.* 2017; 30. doi: 10.1111/ajt.14212. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28133906.
21. Willamil FG, Gadano AC, Zingale F, Perez R, Gil O, Yantorno S et al. Fibrosis progression in maintenance liver transplant patients with hepatitis C recurrence: a randomised study of everolimus vs. calcinerin inhibitors. *Liver Int.* 2014; 10: 1513–1521. doi: 10.1111/liv.12416. PMID: 25453134.
22. Saliba F, Nevens F. Progression of liver fibrosis in HCV-positive liver transplant recipients randomized to everolimus with reduced calcineurin inhibitor (CNI) therapy or a standard CNI regimen. *Liver Int.* 2015; 38: 373–374. PMID: 25207429. doi: 10.1111/tri.12449.
23. De Simone P, Fagioli S, Cescon M, De Carlis L, Tisone G, Volpes R et al. Use of everolimus in liver transplantation: Recommendations From a Working Group. *Transplantation.* 2017; 101 (2): 239–251. Published online 2016 Jul 28. doi: 10.1097/TP.0000000000001438. PMID: 27495768.

Статья поступила в редакцию 20.02.2017 г.
The article was submitted to the journal on 20.02.2017