

Post-liver transplantation immunosuppressive therapy: main principles and modern implementation

Kakharman Yesmembetov¹, Kulpash Kaliaskarova¹, Zhanat Spatayev²

¹Department of Hepatology, Republican Diagnostic Center, University Medical Center, Astana, Republic of Kazakhstan

²Department of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, National Scientific Center for Oncology and Transplantation, University Medical Center, Astana, Republic of Kazakhstan



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received: 2018-08-02

Accepted: 2018-08-27

UDC: 616.12-008.313.2-07

J Clin Med Kaz 2018;3(49):6-14

Corresponding Author: Kakharman Yesmembetov, candidate of medical sciences, Department of Hepatology and Gastroenterology, Republican Diagnostic Center, University Medical Center. Postal address: 3, Kerei and Zhanibek Khan Street, Z05K4F3, Astana, Republic of Kazakhstan. Tel: +77017632092
Email: kyesmembetov@gmail.com

Abstract

Liver transplantation is the only radical treatment option for the patients with end-stage liver disease. Immunosuppressive therapy is essential for survival of the liver graft and the recipient. There are several tactics of immunosuppression, majority of them utilising tacrolimus as the mainstay. Prolonged use of immunosuppressive drugs is associated with serious adverse effects. Thus, majority of the transplant-centers use combination of several immunosuppressive agents in order to minimise risk and effects of adverse events.

Key words: liver transplantation, immunosuppression, liver cirrhosis, tacrolimus, mycophenolic acid

БАУЫР ТРАНСПЛАНТАЦИЯСЫНАН КЕЙІНГІ ИММУНОСУПРЕССИВТІ ЕМ: БАСТЫ ҚАҒИДАЛАР ЖӘНЕ ҚАЗІРГІ ТАҢДАҒЫ ҚОЛДАНЫЛУЫ

Есmembetov Қ.І.¹, Қалиаскарова К.С.¹, Спатаев Ж.С.²

¹Гепатология бөлімшесі Республикалық диагностикалық орталық, University Medical Center, Астана, Қазақстан Республикасы

²Гепатобилиарлы хирургия және бауыр трансплантациясы бөлімшесі, Ұлттық онкология және трансплантология ғылыми орталығы, University Medical Center, Астана, Қазақстан Республикасы

ТҰЖЫРЫМДАМА

Трансплантация бауыр ауруларының соңғы стадиясының бірден-бір емі болып табылады. Иммуносупрессивті терапия бауыр трансплантациясынан кейінгі графт және пациенттің өміршеңдігінің ең маңызды факторы. Бауыр трансплантациясынан кейінгі иммуносупрессияның әртүрлі тәсілдемесі бар, көп жағдайда такролимусты негізгі дәрмек ретінде қолданылады. Иммуносупрессивті емді ұзақ қабылдау бірқатар қауіпті жанама әсерлердің пайда болуына әкеліп соқтыруы мүмкін. Трансплантация орталықтарының басым бөлігі жанама әсерлердің санын және күшін төмендету мақсатында бірнеше иммуносупрессивті дәрмекті қатар пайдаланады.

Негізгі сөздер: бауыр трансплантациясы, иммуносупрессия, бауыр циррозы, такролимус, микофенол қышқылы

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И СОВРЕМЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Есmembetov К.И.¹, Калиаскарова К.С.¹, Спатаев Ж.С.²

¹Отделение гепатологии, Республиканский диагностический центр University Medical Center, Астана, Республика Казахстан

²Отделение гепатобилиарной хирургии и трансплантации печени, Национальный научный центр онкологии и трансплантологии, University Medical Center, Астана, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Трансплантация является единственным радикальным методом лечения заболеваний печени на терминальной стадии. Иммуносупрессивная терапия является важнейшим фактором выживаемости печеночного графта и реципиента после пересадки печени. Существуют различные подходы в иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени, большинство из них используют такролимус в качестве основного препарата. Однако, длительный прием иммуносупрессоров ассоциируется с рядом серьезных нежелательных явлений. Большинство трансплант-центров практикуют комбинацию нескольких иммуносупрессоров в целях снижения риска и выраженности нежелательных явлений.

Ключевые слова: трансплантация печени, иммуносупрессия, цирроз печени, такролимус, микофеноловая кислота

Благодарность: Авторы выражают благодарность коллективу Национального научного центра онкологии и трансплантологии University Medical Center и следующим отдельным специалистам, без которых программа трансплантации печени в ННЦОТ была бы невыполнима: Султаналиев Т.А., Жексембаев А.А., Мукажанов А.К., Куттымуратов Г.М., Жаркимбеков Б.К., Мусин Е.Ш., Умбетжанов Е.Н., Ибраев Б.Е., Асыкбаев М.Н., Меренков Е.А., Оразбаева Д.Р., Айтбаев Ш.А., Асылханулы Е.А., Шарменов А., Салыбеков Р.Н., Нурмагамбетова А.К. и другие.

Введение

Трансплантация является единственным радикальным методом лечения заболеваний печени на терминальной стадии. В настоящее время потери трансплантата печени вследствие острого отторжения редки, благодаря, прежде всего, развитию иммуносупрессивной терапии, а годовая, 5-летняя и 10-летняя выживаемость после пересадки печени составляет в среднем более 90%, 75% и 60%, соответственно.

Первая ортотопическая трансплантация печени в мире была выполнена 1-го марта 1963 года хирургом Томасом Старзлом в г. Денвер, США. Пациент скончался во время операции от кровотечения. 4 трансплантации печени, выполненные Старзлом в течение последующих 7 месяцев, также закончились летальным исходом реципиентов в сроке от 6.5 до 23 суток после операции. Такими же неудачами сопровождались попытки трансплантаций печени, предпринятых параллельно в сентябре 1963 года в Бостоне Фрэнсисом Муром и в январе 1964 года в Париже Жаном Демирлю. Несмотря на изначальный оптимизм, серия неудач привела к тому, что лучшие хирурги мира признали операцию чрезвычайно сложной. Проведенная работа над упущениями с разработкой протокола иммуносупрессии, включавшего комбинацию азатиоприна, преднизона и антилимфоцитарного глобулина, позволила Старзлу провести в июле 1967 года первую успешную трансплантацию печени с более чем годичной выживаемостью реципиента. Первым пациентом, который прожил более 1 года после трансплантации печени была девочка 18 месяцев с нерезектабельной гепатобластомой [1]. Однако, несовершенная иммуносупрессия не позволяла более чем половине реципиентов Старзла, трансплантированных в 1967-1979 годы перешагнуть годичный порог выживаемости. Те же проблемы наблюдались в 4 трансплант-центрах Европы, активно выполнявших трансплантацию печени: хирургами Рой Кальном в Кэмбридже с 1968 года, Генри Бисмутом в Париже, Рудольфом Пихльмаейром в Ганновере и Руди Кромом в Гронингене в 1970-х годах [2]. Достиженные успехи в хирургии пересадки печени позволили минимизировать периоперационные осложнения, однако несовершенная иммуносупрессия ограничивала дальнейшее развитие трансплантации печени.

Появление циклоспорина А позволило наконец прервать цепь неудач, и 11 из 12 реципиентов трансплантированных в 1979-1980 годы в Денвере и впервые леченных комбинацией циклоспорина А и преднизона прожили 1 год и более [3]. Введение циклоспорина А в практику перевело трансплантацию печени из разряда экспериментальных методик в ряд клинических рутинных процедур. В дальнейшем с появлением в клинической практике такролимуса и снижением риска острого отторжения, трансплантация печени стала по-настоящему рутинной процедурой [4]. По состоянию на 2008 год, в мире насчитывалось 8 реципиентов печени с выживаемостью более чем 30 лет, 6 из них были трансплантированы Т.Старзлом в Денвере [1].

Механизмы иммуносупрессии. Необходимость иммуносупрессии после пересадки печени заключается

в эффективной профилактике реакции отторжения аллографта иммунной системой реципиента, в то же время с сохранением иммунного контроля над инфекциями и новообразованиями. В целом, иммуносупрессивные препараты, применяемые после трансплантации солидных органов, реализуют свой эффект по одному из следующих механизмов: истощение, ингибирование активации или пролиферации Т-лимфоцитов [5]. Отмечено, что печень является более иммунотолерантным органом по сравнению со всеми остальными, редко приводя к отторжению. Более того, трансплантация печени возможна при положительной реакции cross-match и не требует HLA-совместимости донора, и обладает иммунопротективным эффектом в отношении других органов, будучи трансплантирована одновременно с ними [6,7]. Природа данного обстоятельства все еще является предметом дискуссий, среди наиболее вероятных теорий приводятся модели микро- и макрохимеризма, а также участие печени в распаде донор-специфичных антител.

Классы иммуносупрессорных препаратов.

Применяемые в настоящее время иммуносупрессорные препараты относятся к следующим классам: глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, антимаболиты, ингибиторы mTOR, антагонисты интерлейкина-2 (ИЛ-2)

Глюкокортикостероидные препараты (преднизолон, преднизон и метилпреднизолон).

Глюкокортикостероиды (ГКС) длительное время являлись основой иммуносупрессии после трансплантации печени. ГКС реализуют иммуносупрессивный эффект подавляя различные этапы иммунной реакции: угнетение высвобождения цитокинов из лейкоцитов и макрофагов, подавление активности В- и Т-лимфоцитов и снижение миграции стволовых клеток костного мозга и В-лимфоцитов. После пересадки печени применяются синтетические системные ГКС средней продолжительности действия (период полувыведения 18-36 часов) – метилпреднизолон, преднизон и преднизолон. В контексте трансплантации печени ГКС применяются как парентерально (внутривенно) – метилпреднизолон, так и внутрь – преднизон (преимущественно в США) и преднизолон (в Европе). При приеме внутрь ГКС практически полностью и быстро всасываются, с достижением максимальной концентрации в крови через 30-90 мин после приема. ГКС проходят биотрансформацию в печени с дальнейшим появлением неактивных метаболитов, которые элиминируются из организма преимущественно почками.

Известно, что ГКС влияют на белковый, жировой, углеводный и минеральный обмен. Влияние на белковый обмен сопровождается снижением синтеза и ускорением распада белков, в особенности, в мышцах, костях и коже, что может приводить к замедлению заживления ран и атрофии мышц и кожи. Изменения в жировом обмене при приеме ГКС характеризуются перераспределением жира с его избыточным накоплением в области живота, плеч и лица по типу синдрома Кушинга. В углеводном обмене отмечается развитие гипергликемии и избыточное накопление гликогена в печени вследствие стимулирования

глюконеогенеза. Особенности изменений минерального обмена, ассоциированных с ГКС, заключаются в повышении реабсорбции в почечных канальцах воды и натрия с задержкой последних в организме и увеличении выведения калия. Механизм стероидного остеопороза, часто сопровождающего прием ГКС, связан со снижением всасывания кальция в кишечнике и одновременной активации его выведения из костей и из организма почками [8]. Таким образом, применение ГКС может привести к следующим нежелательным явлениям: наиболее часто – потливость, хриплый голос, изменение суточного ритма сна, повышение аппетита, редко возбуждение, агрессия или психоз. Среди долгосрочных и менее обратимых проявлений необходимо отметить кушингоидное лицо, проксимальную миопатию, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет, катаракту, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, остеопению и асептический некроз костей.

Ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А и такролимус). *Циклоспорин А* ингибирует фазы клеточного цикла лимфоцитов, в первую очередь Т-хелперов, подавляя образование и выход из клеток интерлейкина-2. Также циклоспорину свойственно нарушение дифференцировки и пролиферации Т-клеток, принимающих участие в реакции отторжения трансплантата. При приеме внутрь циклоспорин полностью всасывается, достигая максимальной сывороточной концентрации через 1-6 часов. Период полувыведения циклоспорина от 6.3 до 20.4 часов, 93% выводится желчью, в моче находится 6%, менее чем 1% обнаруживается в неизменном виде [8].

Такролимус - макролидный антибиотик, являющийся основой иммуносупрессивных режимов в настоящее время, в том числе после трансплантации печени. Впервые обнаружен в грибе *Streptomyces tsukubaensis* в почве у подножия горы Tsukuba, Япония в 1984 г., что отражено в названии препарата (производное от Tsukuba mACROLide imMUnoSuppressant). В 1993 г. зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения после трансплантации печени. Такролимус среди всех современных иммуносупрессоров, отличается то, что это единственный препарат, впервые примененный после трансплантации печени в отличие от всех остальных, введенных в клиническую практику после трансплантации почки. Такролимус – мощный иммуносупрессор, реализующий свой эффект путем связывания с цитозольным белком FKBP 12, комплекс с которым специфически ингибирует кальциневрин, что обеспечивает кальций-зависимое блокирование путей передачи сигналов через Т-клетки и блокирование транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов. В моделях *in vivo* и *in vitro* такролимус демонстрировал уменьшение образования цитотоксических лимфоцитов, ответственных за отторжение трансплантата. Такролимус подавляет активацию Т-клеток, зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, экспрессию рецептора интерлейкина-2 и образование лимфокинов (интерлейкина-2, -3 γ -интерферона) [8]. Положительный эффект такролимуса после трансплантации печени не ограничивается иммуносупрессивными свойствами. В противоположность ГКС и азатиоприну, ингибирующим регенерацию печени, такролимус стимулировал митоз гепатоцитов, активируя синтетическую функцию печени у крыс [9].

После приема внутрь такролимус быстро всасывается,

достигая максимальной сывороточной концентрации через 1-3 ч. Прием такролимуса натощак ассоциирован с наибольшей скоростью всасывания, последняя снижается при приеме одновременно с пищей, в первую жирной. Такролимус метаболизируется в печени с помощью цитохрома P450, меньшая часть в стенке кишечника. Период полувыведения около 43 часов, с желчью выводится 97%, около 2% с мочой.

Основные нежелательные явления при приеме ингибиторов кальциневрина связаны с функцией почек и головного мозга, как органов с наибольшим накоплением препаратов [10]. Нефротоксичность считается наиболее важным нежелательным явлением, развивается чаще при приеме циклоспорина А, по сравнению с такролимусом, наряду с артериальной гипертензией и гиперплазией десен. Нейротоксичность, особенно с сопутствующей гипомagneзиемией, проявляющаяся в виде головных болей, тремора в первые часы после приема препарата и бессонницы, а также посттрансплантационный сахарный диабет, гиперкалиемия, гиперурикемия и гиперлипидемия более характерны для такролимуса по сравнению с циклоспорином А.

Циклоспорин А и такролимус метаболизируются в печени при помощи цитохрома P450, в частности ферментами CYP3A4 и CYP3A5 и выводятся из клеток посредством Р-гликопротеина (ABCВ1). Было идентифицировано несколько однонуклеотидных полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты CYP3A4, CYP3A5 и Р-гликопротеин. Установлено, что реципиентам печени гомозиготным и гетерозиготным носителям аллеля CYP3A5*1 требуется большая доза такролимуса для достижения целевой сывороточной концентрации по сравнению с гомозиготными носителями аллеля CYP3A5*3. Более того, носителям аллеля CYP3A5*1 необходим более длительный период времени для достижения адекватной сывороточной концентрации такролимуса [11]. При этом, несмотря на продемонстрированную связь между генетическими полиморфизмами и снижением сывороточной концентрации такролимуса и циклоспорина А, данный факт не привел к повышению частоты отторжения трансплантата печени. По-видимому, это связано с тщательным контролем сывороточной концентрации ингибиторов кальциневрина и соответствующей коррекцией дозировок препаратов с своевременным достижением целевых значений [12].

Антиметаболиты (азатиоприн, микофенолата мофетил и микофенолат натрия). *Азатиоприн* является первым препаратом из этой группы, применявшимся после трансплантации печени, однако с появлением микофенолата мофетила (ММФ) он был полностью вытеснен. Азатиоприн метаболизируется в организме в 6-меркаптопурин, затем последний под воздействием фермента тиопуридин S-метилтрансферазы – в конечные метаболиты. Описан полиморфизм фермента тиопуридин S-метилтрансферазы, который встречается у примерно 10% популяции, приводящий к низкой эффективности данного фермента, что может привести к острой азатиоприн-индуцированной супрессии костного мозга [13].

Микофенолата мофетил является мощным селективным неконкурентным и обратимым ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, подавляющим синтез гуанозинового нуклеотида. ММФ быстро и полно всасывается после приема внутрь, и метаболизм происходит в печени с образованием активного метаболита - микофеноловой кислоты (МФК), что было

продемонстрировано еще в конце XIX века [14]. Однако иммуносупрессивные свойства МФК были обнаружены только в 1990-х годах. Цитостатический эффект МФК на лимфоциты избирателен и обусловлен активным подавлением синтеза пуринов *de novo*, что обуславливает снижение пролиферации В- и Т-лимфоцитов.

Прием пищи не влияет на абсорбцию ММФ, однако сывороточная концентрация последнего снижается на 40% при приеме одновременно с едой. ММФ обладает свойством печеночно-кишечной рециркуляции, что сопровождается повторным пиком сывороточной концентрации через 6-12 часов после приема. 93% ММФ выводится с мочой, около 6% с калом [8]. Основные нежелательные явления ММФ включают диспепсические симптомы и супрессию костного мозга.

Поражение ЖКТ наиболее часто проявляется диареей, болями в животе, тошнотой и рвотой [15]. Также при приеме ММФ описано повышение частоты инфекции цитомегаловирусом [16], вирусом простого герпеса [17], грибами рода *Candida*. Отдельно стоит отметить серьезный риск для плода при применении ММФ, в связи с чем препарат отнесен FDA к группе D.

Ингибиторы mTOR (сиролимус и эверолимус).

Эверолимус при применении в сочетании с такролимусом и ГКС, зарегистрирован для профилактики отторжения трансплантата печени FDA США. Сиролимус, с учетом риска острого тромбоза печеночной артерии, потери печеночного графта и смерти, не зарегистрирован для применения у реципиентов в печени FDA США. Ингибиторы mTOR внутриклеточно сопрягаются с FK506-связывающим белком (FKBP12), но в отличие от такролимуса, не угнетают активность кальциневрина. Комплекс, образующийся при этом, представляет высокоспецифичный ингибитор мишени млекопитающих рапамицинового комплекса 1 (mTORC1), который оказывает прямое влияние на путь передачи сигналов клеток, необходимый для реализации клеточного цикла [18]. Ингибирование mTOR приводит к блокаде путей преобразования сигнала и к подавлению активации лимфоцитов и иммуносупрессии. Антиангиогенный эффект ингибиторов mTOR ассоциирован со снижением продукции сосудистого эндотелиального фактора роста. Противоопухольевый эффект ингибиторов mTOR, представляющий интерес в иммуносупрессии пациентов по поводу опухолей печени, реализуется через путь фосфатидилинозитол 3-киназа/АКТ/mTOR.

После приема внутрь сиролимус быстро абсорбируется с достижением максимальной концентрации в крови через 1 час. Препарат метаболизируется в печени при помощи цитохрома CYP3A4. 91% сиролимуса выводится с желчью, около 2% с мочой. Метаболизм эверолимуса при приеме одновременно с циклоспорином и такролимусом отличается. Прием циклоспоринон требует применения более низких доз эверолимуса, в то время как такролимус обладает минимальным влиянием на сывороточную концентрацию эверолимуса. Наиболее частые нежелательные явления сиролимуса включают нарушение заживления ран, развитие лимфоцеле, повышение триглицеридов, холестерина и другие [8].

Поликлональные антилимфоцитарные антитела (антитимоцитарный и антилимфоцитарный глобулины). Поликлональные антитела готовятся путем инокуляции кроликов или лошадей человеческими лимфоцитами или тимоцитами [8]. Механизм их действия заключается в быстром истощении лимфоцитов путем

комплемент-опосредованного лизиса клеток и захвате ретикуло-эндотелиальной системой опсонированных Т-клеток. Исследования показали, что антитимоцитарный глобулин вызывает экспансию Т-хелперов как *in vitro*, так и *in vivo* [19]. Учитывая, что Т-хелперы ответственны за профилактику активации иммунной системы реципиента и развитие иммунной толерантности к трансплантату, можно предположить, что антитимоцитарный глобулин позволяет “подготовить” иммунную систему реципиента к адаптации и распознаванию трансплантата печени и минимизировать риск отторжения. Основными нежелательными явлениями поликлональных антител, отмечающимися у 80% пациентов, являются “реакция первой дозы”, выраженная цитопения, анемия, цитомегаловирусная инфекция, посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения, зудящая кожная сыпь, сывороточная болезнь и анафилактические реакции [20].

Моноклональные антитела (антитела к рецепторам интерлейкина-2, антитела к CD52 и муромонаб-CD3). Зарегистрированные для применения после трансплантации печени антитела к рецепторам интерлейкина-2 (ИЛ-2) химерический белок базиликсимаб и гуманизированный протеин даклизумаб избирательны по отношению к α -цепи рецептора ИЛ-2, который экспрессируется только на активированных Т-клетках [21].

Антитела к ИЛ-2 отличаются от поликлональных антител меньшим количеством нежелательных явлений, редко вызывая “реакцию первой дозы” и менее ассоциированы с оппортунистическими инфекциями и посттрансплантационными лимфопролиферативными нарушениями.

Муромонаб-CD3 (OKT3) избирательно воздействует на CD3 молекулы Т-клеток и вызывает истощение лимфоцитов путем массивного лизиса Т-клеток и высвобождения цитокинов [22]. Такое массовое высвобождение цитокинов может привести к отеку легких, острому респираторному дистресс-синдрому и редко, к тромбозу печеночного графта и асептическому менингиту [22].

Механизм действия гуманизированного антитела к CD-52 алемтузумаба заключается в целенаправленном воздействии на лимфоциты, моноциты, макрофаги, естественные киллеры и тимоциты при сохранении плазмочитов и клеток памяти [21,23]. Особенностью алемтузумаба является истощение лимфоцитов не только в системном кровотоке, но и в лимфатических узлах.

Подбор оптимальной иммуносупрессии.

Иммуносупрессивная терапия после трансплантации печени включает 2 фазы, индукции и поддерживающей иммуносупрессии. Целями индукции иммуносупрессии являются профилактика острого клеточного отторжения, нефропротекция с отложенным назначением ингибиторов кальциневрина и как можно более раннее снижение доз ГКС их с последующей отменой. Фаза индукции начинается с введения ГКС, как правило метилпреднизолона, в дозе 500/1000 мг или 10 мг/кг интраоперационно внутривенно за 5-10 мин до реперфузии донорской печени. В дальнейшем назначение метилпреднизолона продолжается с последовательным ежедневным снижением суточной дозы с 250/500 мг до поддерживающей дозы (20 мг), при достижении которой производится переход на прием внутрь. Существуют различные схемы дальнейшего лечения преднизолоном, но суть их всех сводится к как можно более раннему и быстрому снижению и, по возможности, полной отмене препарата в сроках от 1 до 12 месяцев

после трансплантации печени. Данный подход инициации терапии ГКС с высоких доз и постепенного снижения доз до минимальных был выработан в 1980-х годах в результате наблюдений за реципиентами почек, у которых риск отторжения, выживаемость графта и пациента был одинаков в группах с высокими и низкими дозами ГКС при назначении совместно с азатиоприном [24]. В части случаев, в первую очередь, у пациентов с исходным аутоиммунным заболеванием печени (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит), возникает необходимость в длительном поддерживающем лечении преднизолоном. В таких случаях практикуется назначение минимальных суточных доз (5-10 мг) в комбинации с другими иммуносупрессорными препаратами, что позволяет минимизировать нежелательные явления каждого препарата в отдельности.

Во многих трансплант-центрах мира практикуется инициация иммуносупрессии комбинацией ГКС и моноклональных антител. Преимуществом использования моноклональных антител является снижение риска острого отторжения с возможностью поздней инициации ингибиторов кальциневрина, что особенно важно у пациентов с исходной дисфункцией почек. В многоцентровом рандомизированном проспективном исследовании инициации иммуносупрессии у реципиентов печени, пациенты получали такролимус и ГКС (n=183), ММФ, такролимус и ГКС (n=170) и даклизумаб в сочетании с ММФ, ГКС и отложенным назначением такролимусом с пятых суток (n=172) [25]. Группа с инициацией иммуносупрессии с применением моноклонального антитела демонстрировала менее выраженное снижение функции почек с необходимостью в диализе, меньшую частоту гистологически верифицированного острого отторжения трансплантата печени при сравнимой выживаемости графта и реципиента. По данным мета-анализа проспективных контролируемых исследований инициации иммуносупрессии с применением антагонистов рецептора к ИЛ-2 (13 рандомизированных и 5 нерандомизированных), данный подход позволял добиться меньшей частоты острого отторжения, реже вызывал дисфункцию почек, а также ассоциировался со сниженным риском посттрансплантационного сахарного диабета при сравнимой потере трансплантата и летальных исходов в группах без использования моноклонального антитела [26]. В то же время, существуют исследования свидетельствующие об отсутствии значимого различия в частоте дисфункции почек [27].

Моноклональные антитела базиликсимаб и даклизумаб циркулируют в системном кровотоке в течение нескольких недель после инициации терапии и достоверно снижают риск острого отторжения при комбинированном применении с низкими дозами ингибиторов кальциневрина в раннем посттрансплантационном периоде [28].

Альтернативными методами инициации иммуносупрессии, кроме назначения моноклональных антител, являются поликлональные антитела. Назначение последних позволяет отсрочить инициацию ингибиторов кальциневрина, что особенно актуально у пациентов с исходной субоптимальной функцией почек. Более того, ряд исследований продемонстрировал возможность отказа от ГКС при комбинированной индукции иммуносупрессии антицитотоксическим глобулином и раннем назначении такролимуса без риска острого отторжения [29]. По некоторым данным, по состоянию на начало 2000-х годов до 20% трансплант-центров в мире использовали данную

тактику [30], однако в настоящее время поликлональные антитела в большинстве своем вытеснены моноклональными антителами, и их применение ограничивается лечением стероид-резистентного острого отторжения.

По данным Wiesner и соавторов, $\frac{3}{4}$ трансплант-центров США не использовали индукционные препараты после трансплантации печени. В трансплант-центрах, где практиковалась индукция, предпочтение отдавалось антителам к рецепторам ИЛ-2 (14.6%) и поликлональным антителам (11.4%) [31]. Еще одной альтернативной опцией инициации иммуносупрессии является применение гуманизованного антитела к CD-52 алемтузумаба в комбинации с малыми дозами такролимуса. По данным Tzakis et al., последнее сочетание ассоциировалось с меньшим риском дисфункции почек в течение первых 2 месяцев посттрансплантационного периода по сравнению с комбинацией ГКС и такролимуса [32]. Однако, данное преимущество нивелировалось при дальнейшем наблюдении и в долгосрочном аспекте частота отторжения не отличалась от таковой при стандартной терапии.

Целями поддерживающей иммуносупрессии являются поддержка адекватной функции трансплантата печени избегая позднего и хронического отторжения, минимизация нежелательных явлений длительной иммуносупрессии и обеспечение максимальной выживаемости графта и реципиента.

Глюкокортикостероиды в настоящее время не используются в целях длительной поддерживающей иммуносупрессии, за исключением случаев развития аутоиммунного заболевания печени *de novo*. Отмена ГКС в течение 3 месяцев после трансплантации печени было безопасным и значительно снижало риск нежелательных явлений и рецидива гепатоцеллюлярной карциномы, приводя к улучшению выживаемости [33].

Мета-анализы сравнения результатов применения циклоспорина и такролимуса свидетельствуют о более высокой эффективности последнего в отношении выживаемости и риска артериальной гипертензии, в то время как такролимус был ассоциирован с более высоким риском впервые выявленного посттрансплантационного сахарного диабета [34, 35]. Таким образом, более высокая эффективность такролимуса позволяют предпочесть его в качестве ингибитора кальциневрина - препарата выбора. Однако, существуют наблюдения одинаковой эффективности такролимуса и циклоспорина А, при условии применения последнего в форме микроэмульсии и контроля сывороточной концентрации методом С2 [36]. Несколько факторов были идентифицированы как потенциально воздействующие на фармакокинетику такролимуса. В исследовании 262 реципиентов печени в Китае, клиренс такролимуса в значительной степени коррелировал с гематокритом и общим белком сыворотки крови [37].

Переход со стандартного такролимуса на аналог с замедленным высвобождением позволяет улучшить комплаентность, функцию почек и снизить риск отторжения трансплантата печени. Проспективное исследование у 65 реципиентов печени с контролем лабораторных показателей, метаболических нарушений и нежелательных явлений через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца после конверсии на такролимус с замедленным высвобождением продемонстрировало улучшение функции почек через 2 года и стабильность остальных параметров [38].

Ретроспективный анализ Европейского регистра трансплантаций печени (ELTR) в период с 2008 по 2012 годы

показал, что у 4367 пациентов (стандартный такролимус 3839, с замедленным высвобождением - 528) при наблюдении в течение более 3 лет такролимус с замедленным высвобождением ассоциируется со статистически значимой лучшей выживаемостью трансплантата печени ($p=0.001$) и реципиента ($p=0.004$) [39].

На основании опыта ведения пациентов после трансплантации печени, накопленного в Национальном научном центре онкологии и трансплантологии, в клинике практикуется поддержание сывороточной концентрации такролимуса на уровне 8-10 нг/мл в течение первых 6 месяцев, 6-8 нг/мл в 6-12 месяцев и 4-6 нг/мл по прошествии 12 месяцев после пересадки печени [40]. Алгоритм назначения и титрования дозы такролимуса приведен на Рисунке 1, возможное взаимодействие с наиболее часто используемыми лекарственными средствами в Таблице 1.

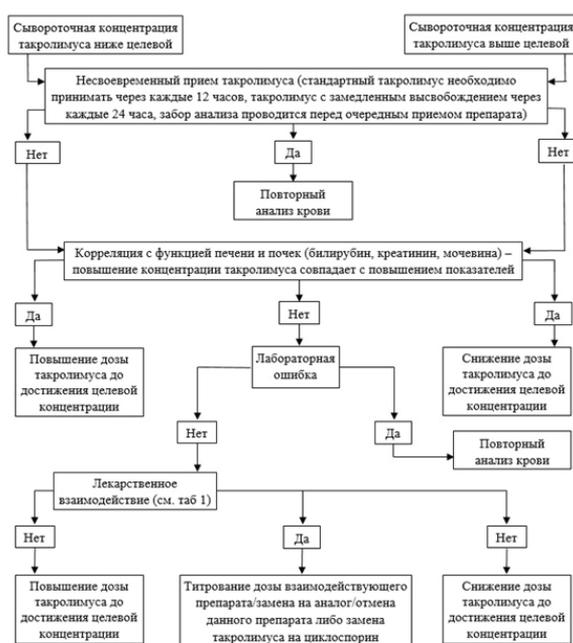


Рисунок 1 - Алгоритм применения и титрования дозы такролимуса

Таблица 1 Взаимодействие наиболее часто применяемых лекарственных средств с такролимусом и алгоритм действий

Класс препаратов	Препарат	Концентрация такролимуса	Действия
Антиконвульсанты	Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин	Снижение	Мониторинг, эффект может проявиться спустя недели
Противогрибковые	Флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол	Повышение	Мониторинг, снижение дозы на 40-66%
Противотуберкулезные	Рифабутин, рифампин	Снижение	Мониторинг
Макролиды	Кларитромицин, эритромицин	Повышение	Замена на азитромицин или спирамицин
Антибиотики	Левифлоксацин, метронидазол	Повышение	Мониторинг
Антиаритмические	Амиодарон, дронедарон, лидокаин, хинин	Повышение	Мониторинг концентрации и QT
Антикоагулянты	Ривароксабан, аписабан, дабигатран	Повышение концентрации антикоагулянта	Мониторинг, избегать у пациентов с СКФ < 50 мл/мин
Антагонисты кальция	Дилтиазем, верапамил, амлодипин, нифедипин	Повышение	Мониторинг
Статины	Аторвастатин, розувастатин, флувастатин	Повышение концентрации статина	Избегать симвастатина, флувастатин предпочтителен
Препараты ЖКТ	Метоклопрамид, октреотид, омепразол, лансопризол	Повышение	Мониторинг, пантопризол и рабепразол предпочтительны
Ингибиторы m-TOR	Эверолимус	Повышение концентрации эверолимуса	Мониторинг, избегать сиролимуса
Другие	Галоперидол, флуоксетин, сертралин	Повышение	Мониторинг, подбор альтернативных препаратов

В связи с более низкой сывороточной концентрацией при применении в одинаковой суточной дозе, такролимус с замедленным высвобождением необходимо назначать в несколько более высокой дозе по сравнению со стандартным такролимусом [41].

Основным преимуществом МФК в качестве средства поддерживающей иммуносупрессии является отсутствие нефротоксичности. У реципиентов печени с исходной дисфункцией почек, применение МФК позволяет использовать низкую дозу такролимуса, таким образом минимизируя нефротоксичность последнего [42, 43]. Антипролиферативный эффект МФК представляет интерес также с точки зрения профилактики посттрансплантационных опухолей de novo. Реципиенты печени, получавшие МФК демонстрируют более длительную выживаемость без развития опухолей de novo ($p=0.032$) по сравнению с теми, кто не получал [44]. Наибольший антионкогенный эффект проявлялся на фоне высоких кумулятивных доз МФК у пациентов с длительным приемом последнего в суточной дозе не выше 1550 мг. Существуют наблюдения у реципиентов почек, свидетельствующие о более низком риске инфекции вирусом Эпштейна-Барр при приеме МФК, что можно объяснить ингибированием инозинмонофосфатдегидрогеназы, которая ассоциирована с трансформацией В-лимфоцитов и необходима для пролиферации вируса [45].

МФК позволяет не только минимизировать нефротоксичность такролимуса, но и демонстрирует нефропротективный эффект при длительном заболевании почек у реципиентов печени в связи со снижением уровня трансформирующего ростового фактора-бета [46]. Недостаточный иммуносупрессивный эффект МФК по сравнению с ингибиторами кальциневрина не позволяют рекомендовать его использование в виде монотерапии, несмотря на отдельные успешные наблюдения [47].

Исходный скепсис в отношении применения ингибиторов mTOR у реципиентов печени был во многом обусловлен результатами ранних исследований сиролимуса. Раннее назначение сиролимуса в течение 48

часов после трансплантации печени, применение высоких доз как в период инициации, так и поддерживающей иммуносупрессии (нагрузочная доза 15 мг с дальнейшим приемом 5 мг/сутки) приводили к эпизодам острого тромбоза печеночной артерии и замедленному заживлению ран. Необходимо отметить, что большинство случаев острого тромбоза печеночной артерии отмечались в первые 30 суток после трансплантации печени. Все вышеперечисленное привело к тому, что сиролимус был признан неоптимальным препаратом для применения у реципиентов печени, хотя последние исследования на фоне более низких доз сиролимуса демонстрируют положительные результаты [48]. Сейчас назначение эверолимуса через 30 дней после трансплантации печени с поддержанием оптимальной сывороточной концентрации (3-8 нг/мл при применении в комбинации со сниженной дозой такролимуса) позволяет эффективно использовать потенциал этого препарата, минимизируя возможные нежелательные явления.

Комбинация такролимуса и/или ММФ (и/или ингибитора mTOR) применяется во многих трансплантационных центрах мира как стандарт длительной поддерживающей терапии после пересадки печени. Анализ трансплантационных центров США показал, что такролимус (90.4%), ГКС (80%) и ММФ (76.8%) являлись наиболее часто назначаемыми препаратами при выписки после трансплантации печени, а циклоспорин и ингибиторы mTOR были рекомендованы 7% и 2.2% пациентов, соответственно [31]. Более чем половине пациентов при выписке назначалась комбинация такролимуса, ММФ и ГКС (54.7%), другие режимы на основе такролимуса применялись реже – такролимус с

ГКС (16%), такролимус с ММФ (13.8%), монотерапия такролимус (3.7%).

Заключение

Целью иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени является обеспечение максимальной выживаемости графта и реципиента при минимизации нежелательных явлений длительной иммунодепрессии, а также риска активации инфекций и новообразований. При этом необходимо учитывать особенности каждого пациента, включая этиологию заболевания, риск (рецидива) новообразований, функцию почек. Основные классы иммуносупрессоров, применяющиеся после трансплантации печени включают ГКС, ингибиторы кальциневрина, антиметаболиты, ингибиторы mTOR, поликлональные и моноклональные антитела. Применение моноклональных антител при инициации иммуносупрессии позволяет уменьшить риск острого отторжения трансплантата печени, отсрочить назначение ингибиторов кальциневрина, что положительно влияет на функцию почек без отрицательного эффекта на выживаемость графта и реципиента. Основу поддерживающей иммуносупрессии составляют ингибиторы кальциневрина, которые требуют наблюдения в целях исключения нежелательных явлений при длительном приеме. При назначении такролимуса следует непрерывно мониторировать сывороточную концентрацию препарата в крови и иметь в виду возможное лекарственное взаимодействие.

Disclosures: There is no conflict of interest for all authors.

Список литературы

1. Groth CG. Forty years of liver transplantation: personal recollections. *Transplant Proc.* 2008;40(4):1127-9.
2. Starzl TE. The Puzzle People: Memoirs Of A Transplant Surgeon. University of Pittsburgh press. 2003. 370 p.
3. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med.* 1981;305(5):266-9.
4. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramanan R, Jain A: FK 506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet.* 2:1000-1004, 1989.
5. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2715-29.
6. Kotru A, Sheperd R, Nadler M, Chapman W, Huddleston C, Lowell J. Combined lung and liver transplantation: the United States experience. *Transplantation.* 2006;82:144–145.
7. Rasmussen A, Davies HF, Jamieson NV, Evans DB, Calne RY. Combined transplantation of liver and kidney from the same donor protects the kidney from rejection and improves kidney graft survival. *Transplantation.* 1995;59:919–921.
8. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56:23–46.
9. Francavilla A, Barone M, Todo S, Zeng Q, Porter KA, Starzl TE. Augmentation of rat liver regeneration by FK 506 compared with cyclosporin. *Lancet.* 1989;2(8674):1248-9.
10. Shibasaki F, Hallin U, Uchino H. Calcineurin as a multifunctional regulator. *J Biochem.* 2002; 131: 1–15.
11. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part I. *Clin Pharmacokinet.* 2010 (3):141-75.
12. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part II. *Clin Pharmacokinet.* 2010 (4):207-21.
13. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Therap.* 1989; 46: 149–154.
14. Gosio B. Sperimentate su culture pure di bacilli del carbonchio dimostrano notevole potere antisettica. *C R Acad Med Torino.* 1893;61:484.
15. Sollinger HW. Mycophenolates in transplantation. *Clin Transplant.* 2004 Oct;18(5):485-92.
16. Jorge S, Guerra J, Santana A, Mil-Homens C, Prata MM. Mycophenolate mofetil: ten years' experience of a renal transplant unit. *Transplant Proc.* 2008;40:700–704.

17. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, Alvarez-Cienfuegos J et al. Herpes zoster after liver transplantation: incidence, risk factors, and complications. *Liver Transpl.* 2004;10:1140–1143.
18. Mita MM, Mita A, Rowinsky EK. The molecular target of rapamycin (mTOR) as a therapeutic target against cancer. *Cancer Biol Ther.* 2003;2:S169–S177.
19. Lopez M, Clarkson MR, Albin M, Sayegh MH, Najafian N. A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2844–2853.
20. Ducloux D. Is cyclosporine withdrawal a therapeutic option in renal transplant recipients with chronic allograft dysfunction? *Minerva Urol Nefrol.* 2003 (1):81-9. Review.
21. Geissler EK, Schlitt HJ. Immunosuppression for liver transplantation. *Gut.* 2009;58:452–463.
22. Vallhonrat H, Williams WW, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N, Ginns LC, Wain JC et al. In vivo generation of C4d, Bb, iC3b, and SC5b-9 after OKT3 administration in kidney and lung transplant recipients. *Transplantation.* 1999;67:253–258.
23. Magliocca JF, Knechtle SJ. The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) for immunosuppressive therapy in organ transplantation. *Transpl Int.* 2006;19:705–714.
24. d'Apice AJ, Becker GJ, Kincaid-Smith P, Mathew TH, Ng J, Hardie IR et al. A prospective randomized trial of low-dose versus high-dose steroids in cadaveric renal transplantation. *Transplantation.* 1984;37:373–377.
25. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H. et al.; ReSpECT Study Group. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant.* 2009; 9(2):327-36.
26. Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tsui TY, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology.* 2011, 54(2):541-54.
27. Asrani SK, Kim WR, Pedersen RA, Charlton MR, Kremers WK, Therneau TM et al. Daclizumab induction therapy in liver transplant recipients with renal insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010, 32(6):776-86.
28. Ramirez CB, Doria C, di Francesco F, Iaria M, Kang Y, Marino IR. Anti-IL2 induction in liver transplantation with 93% rejection-free patient and graft survival at 18 months. *J Surg Res.* 2007;138:198–204.
29. Eason JD, Nair S, Cohen AJ, Blazek JL, Loss GE Jr. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin and early tacrolimus monotherapy. *Transplantation.* 2003;75:1396–1399.
30. 2003 Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients Annual Report: Transplant Data 1993-2002. US Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Special Programs Bureau, Division of Transplantation; United Network of Organ Sharing; University Renal Research Education Association (Table 9.6) Available from: URL: http://www.ustransplant.org/cgi-bin/ar?p=data_tables_10.htm&y=2003.
31. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 3:S1-9.
32. Tzakis AG, Tryphonopoulos P, Kato T, Nishida S, Levi DM, Madariaga JR et al. Preliminary experience with alemtuzumab (Campath-1H) and low-dose tacrolimus immunosuppression in adult liver transplantation. *Transplantation.* 2004;77:1209–1214.
33. Chen ZS, He F, Zeng FJ, Jiang JP, Du DF, Liu B. Early steroid withdrawal after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:5273-5276.
34. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005161.
35. Muduma G, Saunders R., Odeyemi I., Pollock RF. Systematic Review and Meta-Analysis of Tacrolimus versus Cyclosporin as Primary Immunosuppression After Liver Transplant. *PLoS ONE* 11(11): e0160421.
36. Levy G., Villamil F., Samuel D., Sanjuan F., Grazi GL, Wu Y et al. Results of lis2t, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation.* 2004; 77: 1632–1638.
37. Zhang XQ, Wang ZW, Fan JW, Li YP, Jiao Z, Gao JW et al. The impact of sulfonylureas on tacrolimus apparent clearance revealed by a population pharmacokinetics analysis in Chinese adult liver-transplant patients. *Ther Drug Monit.* 2012;34:126–133.
38. Giannelli V, Rossi M, Giusto M, Lucidi C, Lattanzi B, Ruffa A et al. Conversion from twice-daily to once-daily Tacrolimus administration in liver transplant patient: results of long term follow-up. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(20): 2718–2720.
39. Adam R, Karam V, Delvart V, Trunečka P, Samuel D, Bechstein WO et al.; European Liver Intestine Transplant Association (ELITA). Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant.* 2015;15(5):1267-82.
40. Yesmembetov K, Sultanaliyev T, Mukazhanov A, Zhexembayev A, Kuttymuratov G, Spatayev Z et al. Prognosis of Patients Following Liver Transplant From Deceased and Living Donors. *Exp Clin Transplant.* 2018;16 Suppl 1(Suppl 1):152-153.
41. Barraclough KA, Isbel NM, Johnson DW, Campbell SB, Staats CE. Once- versus twice-daily tacrolimus: are the formulations truly equivalent? *Drugs.* 2011;71(12):1561–1577.
42. Fisher RA, Ham JM, Marcos A, Shiffman ML, Luketic VA, Kimball PM et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1998;66:1616–1621.
43. Barkmann A, Nashan B, Schmidt HH, Boker KH, Emmanouilidis N, Rosenau J et al. Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 2000;69:1886–1890.
44. Kaltenborn A, Schrem H. Mycophenolate mofetil in liver transplantation: a review. *Ann Transplant.* 2013; 18: 685-696.
45. Allison AC, Eugui EM: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*, 2000; 47: 85–118.
46. Gao R, Lu Y, Xin YP, Zhang XH, Wang J, Li YP. The effects of different immunosuppressants on chronic allograft nephropathy

- by affecting the transforming growth factor-beta and Smads signal pathways. *Transplant Proc.* 2006;38:2154–2157.
47. Barrera Pulido L, Alamo Martinez JM, Pareja Ciuro F, Gomez Bravo MA, Serrano Diez-Canedo J, Bernal Bellido C et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplant patients with renal failure induced by calcineurin inhibitors. *Transplant Proc.* 2008;40:2985–2987.
48. Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, Kim P, Tomiyama K, Sanchez E. et al. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1834–1842.

How to cite this article: Kakharman Yesmembetov, Kulpash Kaliaskarova, Zhanat Spatayev. Post-liver transplantation immunosuppressive therapy: main principles and modern implementation [in Russian]. *J Clin Med Kaz.* 2018; 3(49):6-14