

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-53-60

Функциональное состояние печени как один из факторов обеспечения безопасности и эффективности терапии эверолимусом

Пересада Е.И.^{1,2}, Вавилова Т.В.¹, Башарин В.А.², Куценко В.П.³¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, Россия² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6, Россия³ ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, Россия

Functional condition of liver is a factor of safety and efficiency of everolimus therapy

E.I. Peresada^{1,2}, T.V. Vavilova¹, V.A. Basharin², V.P. Kutsenko³¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia² S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Ac. Lebedev str., 6, Russia³ St.Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Alexandra Matrosova str., 22, Russia

Для цитирования: Пересада Е.И., Вавилова Т.В., Башарин В.А., Куценко В.П. Функциональное состояние печени как один из факторов обеспечения безопасности и эффективности терапии эверолимусом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;168(8): 53–60. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-53-60

For citation: Peresada E.I., Vavilova T.V., Basharin V.A., Kutsenko V.P. Functional condition of liver is a factor of safety and efficiency of everolimus therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8): 53–60. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-53-60

Пересада Екатерина Игоревна, Аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики; Преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты

Вавилова Татьяна Владимировна, Заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики, д.м.н., профессор

Башарин Вадим Александрович, Начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты, д.м.н., профессор

Куценко Валерий Петрович, Доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, к.м.н.

Ekaterina I. Peresada, Post-graduate student of the Department of Laboratory Medicine and Genetics; Lecturer of the Department of Military Toxicology and Medical Defense

Tatiana V. Vavilova, MD, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Professor

Vadim A. Basharin, MD, Head of the Department of Military Toxicology and Medical Defense, Professor

Valeriy P. Kutsenko, Ph.D, Associate Professor of the Department of Mobilization Preparation of Health and Disaster Medicine

✉ *Corresponding author:***Пересада****Екатерина Игоревна**

Ekaterina I. Peresada

ekaterina.bezvulyak@mail.ru

Резюме

Актуальность. Everolimus — пероральный лекарственный препарат из группы иммунодепрессивных средств, производное макроциклического лактона, механизм действия которого заключается в ингибировании серин-треониновой киназы (mTOR), являющейся центральным механизмом в пролиферации Т-клеток. Препарат используется в комплексной схеме иммуносупрессивной терапии для профилактики отторжения трансплантата почек и сердца. Эверолимус характеризуется узким терапевтическим интервалом и демонстрирует клинически значимую вариабельность фармакокинетики, обусловленную особенностями резорбции, биотрансформации, элиминации, а также межлекарственными взаимодействиями. Важное место в структуре факторов, влияющих на достижение целевых концентраций эверолимуса, занимает патология печени. Подобная лабильность фармакокинетики неблагоприятно влияет на достижение целевых концентраций препарата в крови, снижая эффективность терапии или повышая риски побочных эффектов. Таким образом, пациенты, принимающие эверолимус, нуждаются в регулярном лабораторном контроле концентрации препарата. Особого контроля требуют больные с сопутствующей патологией печени.

Цель исследования состояла в изучении влияния патологии печени на достижение целевых концентраций эверолимуса, эффективность и безопасность терапии, а также возможности использования лабораторных методов исследования для оптимизации терапии.

Материалы и методы исследования. Для изучения факторов, влияющих на достижение целевых концентраций эверолимуса в крови, анализировали современные литературные данные и результаты исследования фармакокинетики эверолимуса у пациентов после трансплантации сердца на фоне патологии печени. Для оценки вклада патологии печени в эффективность и безопасность терапии, а также возможности использования лабораторных методов исследования для оптимизации терапии проводилось оригинальное проспективное научное исследование в группе пациентов (n=16), перенесших трансплантацию сердца в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МР с 2012–2016 гг., а также принимающие эверолимус в дозе от 1,25 мг/сут до 5,4 мг/сут

(средняя доза препарата — 2,5 мг/сут). Пациенты наблюдались в период с 2016–2017 гг. Больные были распределены на две группы в соответствии с наличием и отсутствием признаков неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Для контроля концентраций эверолимуса в цельной крови использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, для использования которого в лаборатории терапевтического лекарственного мониторинга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ разрабатывалась оригинальная аналитическая методика количественного определения эверолимуса в цельной крови.

Результаты. По литературным данным на достижение целевых концентраций эверолимуса влияют активность эффлюксного переносчика лекарственных препаратов Р-гликопротеина, скорость метаболических превращений препарата, опосредуемых цитохромами CYP3A4, 3A5, 2C8, межлекарственные взаимодействия, употребление жирной пищи, а также несоблюдение назначенного режима лечения.

Для лабораторного мониторинга в лаборатории терапевтического лекарственного мониторинга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ была разработана оригинальная аналитическая методика количественного определения эверолимуса в цельной крови человека, успешно прошедшая валидацию.

Заключение. Эверолимус является мощным иммуносупрессантом, который активно и успешно используется у пациентов в составе иммуносупрессивной терапии после трансплантации солидных органов. Однако, обладает высокими рисками возникновения побочных эффектов или снижения эффективности, т. к. обладает узким терапевтическим интервалом и выраженной вариабельностью фармакокинетики. Одним из ведущих факторов, оказывающих влияние на поддержание целевых концентраций, является неалкогольная жировая болезнь печени. Для снижения риска побочных эффектов и обеспечения должной эффективности терапии эверолимусом должен проводиться мониторинг концентраций препарата и оценка функции печени.

Ключевые слова: эверолимус, иммуносупрессивная терапия, терапевтический лекарственный мониторинг, НАЖБП, ВЭЖХ-МС, трансплантация сердца

Summary

Actuality. Everolimus is an oral drug from the group of immunodepressives, a derivative of macrocyclic lactone, the mechanism of action of which is to inhibit serine-threonine kinase (mTOR), which is the Central mechanism in the proliferation of T cells. The drug is used in a complex scheme of immunosuppressive therapy to prevent rejection of kidney and heart transplant. Everolimus is characterized by a narrow therapeutic interval and demonstrates clinically significant variability of pharmacokinetics due to the peculiarities of resorption, biotransformation, elimination, and inter-drug interactions. Liver pathology occupies an important place in the structure of factors influencing the achievement of target concentrations of everolimus. Such lability of the unfavorable pharmacokinetics of the influence of et on the achievement of target concentrations of the drug in the blood, reducing the effectiveness of the therapy or increase the risks of side effects. Thus, patients taking everolimus need regular laboratory control of the drug concentration. Special control require patients with concomitant pathology of the liver.

The aim of the study was to consider the factors affecting the achievement of target concentrations of everolimus with a closer study of the contribution of liver disease to the effectiveness and safety of therapy, as well as the possibility of using laboratory methods for the optimization of therapy.

Material and methods of research. To study the factors influencing the achievement of the target concentrations of everolimus in the blood, we studied the current literature data and the results of the study of everolimus pharmacokinetics in patients after heart transplantation on the background of liver disease. To evaluate the contribution of pathology of the liver in the efficacy and safety of therapy, as well as the possibility of using laboratory techniques to optimize the therapy were conducted the original prospective research in the group of patients (n=16) who underwent the transplantation of the heart in the i "national medical research center named after V. A. Almazov" Mr 2012–2016, as well as the host merely-Mus at a dose of 1.25 mg/day to about 5.4 mg/day (mean dose 2.5 mg/day). Patients were observed in the period from 2016–2017. Patients were the distribution of HN into two groups in accordance with the presence and absence of the signs of Neal-Cogolin fatty liver disease (NAFLD). To control the concentrations of everolimus in whole blood, a method of high-performance liquid-bone chromatography with mass-spetromtric detection was used, for the use of which an original analytical technique for the quantitative determination of everolimus in whole blood was developed in the laboratory of therapeutic drug monitoring of the national medical research center of the Ministry of health of the Russian Federation.

Results. According to the literature data, the achievement of the target concentrations of everolimus is influenced by the activity of the efflux vector of p-glycoprotein drugs, the rate of metabolic transformations of the drug mediated by cytochromes CYP3A4, 3A5, 2C8, inter-drug interactions, consumption of fatty foods, as well as non-compliance with the prescribed treatment regimen.

Non-alcoholic fatty liver disease is one of the leading factors adversely affecting achievement of target everolimus concentrations which significantly increases the risk of toxic effects.

For laboratory monitoring in the laboratory of therapeutic drug monitoring of the "national medical research center" (Russia) was developed an original analytical technique for the quantitative determination of everolimus in human whole blood, successfully validated.

Conclusion. Everolimus is a powerful immunosuppressant, which is actively and successfully used in patients as part of immunosuppressive therapy after transplantation of solid organs. However, it has a high risk of side effects or reduced efficiency, because it has a narrow therapeutic interval and pronounced variability of pharmacokinetics. One of the leading factors influencing the maintenance of target concentrations is nonalcoholic fatty liver disease. To reduce the risk of side effects and ensure the proper effectiveness of therapy with everolimus, monitoring of drug concentrations and assessment of liver function should be carried out.

Key words: everolimus, immunosuppressive therapy, therapeutic drug monitoring, NAFLD, HPLC-MS, heart transplantation

Введение

Эверолимус — пероральный лекарственный препарат из группы иммунодепрессивных средств, производное макроциклического лактона, механизм действия которого заключается в ингибировании серин-треониновой киназы (mTOR), являющейся центральным механизмом в пролиферации T-клеток. mTOR — главный компонент двух функционально различных комплексов, называемых mTOR — комплекс — 1 и mTOR — комплекс — 2 (mTORC1 и mTORC2). Эти комплексы оказывают свое влияние на внутриклеточные сигнальные молекулы. Эверолимус является мощными ингибитором mTORC1, тогда как mTORC2 относительно устойчив к представленному ингибитору. После попадания внутрь клетки, ингибитор mTOR связывает один рецепторный белок из семейства FK506, а именно 12-кДа FKBP12, блокируя mTORC1 — зависимый сигнальный путь, ответственный в частности за рост и пролиферацию клеток. Этот процесс регулируется сигналами от цитокинов, ростовых факторов, питательных веществ (особенно аминокислот), стресса (например, гипоксия) [1, 2].

Эверолимус используется в комплексной схеме иммунодепрессивной терапии для профилактики отторжения трансплантата почек и сердца. Существует ряд благоприятных эффектов эверолимуса, которые делают его препаратом выбора при проведении иммунодепрессивной терапии. Так, хроническая дисфункция алотрансплантата и его потеря чаще всего бывают следствием CAN/IFTA — сложного многофакторного процесса, в развитии которого играют роль сосудистое ремоделирование, нефротоксичность других иммунодепрессантов, а также цитомегаловирусная инфекция. Эверолимус оказывает прямое благоприятное воздействие на сосудистое ремоделирование, пролиферацию и цитомегаловирусную инфекцию [8].

Кроме того, применение эверолимуса позволяет снизить дозу нефротоксичных иммунодепрессантов, а именно ингибиторов кальциневрина, что способствует снижению риска возникновения почечной недостаточности. По литературным данным, эверолимус за счет антипролиферативного эффекта замедляет прогрессирование ранней стадии CAN/IFTA и улучшает течение CAN/IFTA при использовании на поздней стадии [4].

Также эверолимус демонстрирует противовирусные свойства в отношении ВК-вируса, который

часто встречается у пациентов, принимающих иммунодепрессивную терапию и способствует развитию нефропатии [4].

Применение эверолимуса особо благоприятно у пациентов после трансплантации сердца. Антипролиферативное действие эверолимуса в сочетании с его антиангиогенным и сосудистым ремоделирующим эффектом приводит к снижению частоты васкулопатии сердечного трансплантата, пролиферации интимы коронарных артерий и сердечных побочных эффектов азатиоприна после трансплантации сердца [9].

Еще одной частой причиной смерти пациентов, принимающих иммунодепрессивную терапию после аллотрансплантации, является злокачественные опухоли. Иммунодепрессанты играют неотъемлемую роль в патогенезе злокачественных опухолей, т. к. нарушают иммунные механизмы защиты организма от развития опухолей. Эверолимус же, наряду с другими препаратами иммунодепрессивного класса, оказывает противоопухолевый эффект за счет ингибирования сигнального пути, участвующего в делении клеток и образовании факторов роста. В доклинических и клинических исследованиях получены убедительные доказательства противоопухолевой активности эверолимуса. Препарат зарегистрирован для лечения нескольких злокачественных опухолей, в том числе распространенного почечно-клеточного рака, гастроэнтэропанкреатических нейроэндокринных опухолей, субэпендиальной гигантоклеточной астроцитомы. Получены хорошие результаты в лечении рецидивирующей множественной миеломы, рака желчных путей, неходжкинской лимфомы [9].

Поддержание оптимальной терапевтической концентрации препарата в крови является важнейшим условием длительной стабильной функции трансплантата. Эверолимус относится к препаратам "критической дозы", т. к. обладает узким терапевтическим индексом. Небольшие изменения концентрации эверолимуса в крови могут привести к существенному снижению терапевтического эффекта, появлению побочных, или даже к развитию токсических эффектов [10].

Надо отметить, что токсические эффекты, ассоциированные с применением эверолимуса, являются дозозависимыми и успешно поддаются коррекции путем снижения дозы препарата. Для

эверолимуса характерны такие специфические дозозависимые побочные эффекты, как протеинурия, угри, язвы во рту, анемия, дислипидемия, нарушение заживления ран, отеки [15].

Важное место в структуре факторов, влияющих на достижение целевых концентраций эверолимуса, занимают хронические заболевания печени (ХЗП). При ХЗП активность печеночных ферментных систем снижена, что приводит к нарушению способности гепатоцита метаболизировать препараты за счет изменения процессов окисления и глюкуронидизации. Также, при ХЗП, клиренс лекарственных средств уменьшается, а период их полувыведения возрастает в результате снижения экстракции их гепатоцитами и увеличения объема распределения. При снижении выделения препарата печенью с 95% до 90% концентрация его в плазме увеличивается в 2 раза, что может привести к появлению симптомов токсичности. Так, при циррозе печени обычные дозы лекарств могут вызвать тяжелые токсические поражения [11,14].

Безусловно, среди всех ХЗП, наибольший интерес представляет неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), что связано с ее распространенностью и особенностью течения. Так, частота встречаемости НАЖБП в мире, по данным различных авторов, достигает 40%, а в РФ заболевание зарегистрировано более чем у 37% населения [3,5,12].

Для больных НАЖБП, характерным является значительное снижение метаболической активности печени, что изменяет не только кинетику лекарственных средств, но и может быть причиной нежелательных лекарственных реакций. Однако, до настоящего времени, в литературе нет убедительных данных об изменении активности системы биотрансформации в печени при жировом гепатозе. В виду чего, отсутствуют рекомендации по изменению дозирования лекарственных средств у больных НАЖБП в зависимости от стадии заболевания и выраженности процесса. В свою очередь диагностика стадии НАЖБП принципиально важна, как для подбора адекватной терапии, так и разработки мер профилактики, поскольку отсутствие данных о клинических, функциональных и морфологических изменениях в печени увеличивают риск развития осложнений [11, 13, 17].

Помимо прочего, у больных с НАЖБП, четко определены сердечно-сосудистые факторы риска

и частота их распространенности. Наиболее значимые из них: дислипидемия (ДЛ) — 75,9%, артериальная гипертензия (АГ) — 69,9%, гиперхолестеринемия — 68,8% и пр., что однозначно осложняет течение не только основного заболевания, но и ухудшает прогноз у пациентов после трансплантации сердца. На сегодняшний день, кроме традиционных факторов риска развития ССО у больных с НАЖБП (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром), выделяют, так называемые, новые факторы: увеличение толщины перикардиального жира, эндотелиальная и митохондриальная дисфункции, утолщение комплекса интима-медиа, С-реактивный белок, пол, возраст, АГ, гиперлипидемия и курение. Упомянутые факторы риска ассоциированы с частотой развития ССО и определяют НАЖБП, как предиктор развития ССО, а также они являются основной причиной смерти пациентов с НАЖБП [5,12,16].

В связи с этим, среди пациентов готовящихся к трансплантации сердца, в обязательном порядке должен быть проведен скрининг для исключения НАЖБП, что позволит снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций, а также осложнений со стороны печени и сердечно-сосудистой системы.

Подводя итог обзору, важно отметить, что эверолимус демонстрирует клинически значимую вариабельность фармакокинетики, обусловленную особенностями резорбции, биотрансформации, элиминации, а также межлекарственными взаимодействиями. Подобная лабильность фармакокинетики неблагоприятно влияет на достижение целевых концентраций препарата в крови, снижая эффективность терапии или повышая риски побочных эффектов. Таким образом, пациенты, принимающие эверолимус, нуждаются в регулярном лабораторном контроле концентрации препарата. Особого контроля требуют больные с НАЖБП, поскольку данная патология достоверно повышает риски возникновения побочных эффектов.

Цель исследования состояла в рассмотрении факторов, влияющих на достижение целевых концентраций эверолимуса с более пристальным изучением вклада патологии печени, а именно неалкогольной жировой болезни печени в эффективность и безопасность терапии, а также возможности использования лабораторных методов исследования для оптимизации терапии.

Материалы и методы

На основе данных современной литературы определили ключевые факторы, оказывающие существенное значение на формирование целевых концентраций эверолимуса.

Для контроля концентраций эверолимуса в цельной крови использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, для использования которого разрабатывалась оригинальная аналитическая методика количественного определения эверолимуса в цельной крови на базе лабораторно-инструментального комплек-

са — высокоэффективный жидкостный хроматограф «LC 1260 Infinity» в тандеме с масс-спектрометрическим детектором «TripleQuard 6460». Для подбора условий хроматографического разделения использовалась адсорбционная обращено-фазовая колонка Poroshell 120 EC — C18 50 мм * 3.0 мм с размером частиц 3.0 мкм (Agilent) и фармсубстанции эверолимуса и внутреннего стандарта для препарата (эверолимус — d4).

Для оценки вклада НАЖБП в эффективность и безопасность терапии эверолимусом

проводилось оригинальное проспективное научное исследование в группе пациентов (n=16), перенесших трансплантацию сердца в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МР в период с 2012–2016 гг. Пациенты принимали эверолимус в дозах от 1,25 мг/сут до 5,4 мг/сут (средняя доза препарата — 2,5 мг/сут). Средний возраст больных составил 55,5 лет. Пациенты наблюдались в период 2016–2017 гг. Больные были распределены на две группы в соответствии с наличием и/или

отсутствием признаков и предрасполагающих факторов развития НАЖБП, а именно ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, астения, повышенный уровень С-реактивного белка. При обработке полученных данных, сравнивались средние значения и стандартное отклонение концентраций эверолимуса в двух группах, коэффициент вариации в каждой выборке, а также доли значений эверолимуса, выходящих за верхнюю границу терапевтического интервала.

Результаты

Для эверолимуса установлен умеренный внутри- и межсубъектный разброс фармакокинетических показателей, в связи с чем в некоторых случаях поддержание стабильной концентрации эверолимуса в пределах целевого диапазона может быть затруднено. На основе полученных научных данных по изучению особенностей фармакокинетики эверолимуса можно выделить ряд факторов, оказывающих существенное значение на формирование целевых концентраций эверолимуса в крови. Известно о документально подтвержденных эффектах влияния на фармакокинетику активности эфлюксного переносчика лекарственных препаратов Р-гликопротеина, скорости метаболических превращений препарата, опосредуемых цитохромами СYP3A4, 3A5, 2C8, межлекарственных взаимодействий, употребления жирной пищи, а также соблюдение назначенного режима лечения [9].

Важно обращать внимание на сопутствующую лекарственную терапию. В ходе одного масштабного научного исследования был установлен эффект мощных ингибиторов СYP3A4: так, эритромицин и азитромицин снижали клиренс эверолимуса примерно на 20%, а итраконазол снижал клиренс эверолимуса почти на три четверти, что сопровождалось повышением концентрации эверолимуса в крови. Кроме того, было показано, что повторный прием эритромицина сопровождался повышением уровня эверолимуса, принимаемого однократно, в среднем в 4,4 раза. Пр продемонстрировано повышение экспозиции эверолимуса под влиянием других ингибиторов СYP3A4 и Р-гликопротеина, таких как верапамил и кетоконазол. Обратный эффект оказывают индукторы СYP3A4. Так, рифампицин повышает выведение эверолимуса на 172%. Особое значение имеет одновременное назначение циклоспорина А, который зачастую является сопутствующим компонентом эверолимусу в схеме иммуносупрессивной терапии. Циклоспорин А ингибирует метаболизм эверолимуса примерно на 50%, в связи с чем поддерживающие дозы эверолимуса должны быть снижены в 1,5–2 раза. Также, уровень эверолимуса может снижаться при сопутствующем лечении высокими дозами стероидов [8].

Активность СYP3A4 может снижаться при повышении уровня свободных радикалов в клетках, инфекционных заболеваниях, воспалении, иммунных реакциях. Данные процессы подобным образом влияют и на активность Р-гликопротеина.

Особенно тщательного лабораторного и клинического мониторинга требуют пациенты с НАЖБП, поскольку практически весь препарат выводится печенью: на долю желчной экскреции приходится 98% общего уровня выведения, тогда как с мочой выводится только 2% препарата. В соответствии с регистрационным удостоверением на препарат, лечение пациентов с легкими нарушениями функции печени и пациентов с умеренными нарушениями функции печени следует начинать со стартовых доз эверолимуса на уровне 2/3 и 1/3 от обычной дозы соответственно, а также корректировать дозу по результатам терапевтического лекарственного мониторинга.

Острые и хронические заболевания печени могут значительно замедлить элиминацию эверолимуса и увеличить риск развития инфекционных осложнений. Влияние печеночной недостаточности, ставшей результатом ряда хронических заболеваний печени (неалкогольная жировая болезнь печени, вирусный гепатит, токсический гепатит, аутоиммунный гепатит), показано в ряде работ, одной из которых является научно-исследовательская работа, посвященная клинико-фармакологическим особенностям терапии эверолимусом у пациентов с нарушенной функцией печени (декомпенсированный цирроз печени) [6]. Результаты работы демонстрируют увеличение системной экспозиции эверолимуса, а также снижение общего клиренса препарата соответственно степени печеночной недостаточности.

Результаты нашего исследования подтверждают данные литературы [2]. Для контроля концентрации эверолимуса у пациентов, перенесших трансплантацию сердца в двух группах (1 группа — с признаками НАЖБП, 2 — без признаков НАЖБП) использовалась оригинальная аналитическая методика количественного определения эверолимуса в цельной крови человека, в ходе разработки которой были подобраны протокол подготовки пробы к аналитическому этапу, условия разделения на адсорбционной колонке, условия детектирования на маасс-селективном детекторе с системой ионизации «Agilent Jet Stream — электрспрей».

Пробоподготовка проводилась осаждающим методом с применением осаждающего раствора сульфата цинка в связи с тем, что препарат в крови распределяется преимущественно в форменных элементах, а не в плазме.

Рисунок 1.

Системная экспозиция эверолимуса 10 мг у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению с группой с нормальной функцией печени

Figure 1.

Systemic exposure of 10 mg everolimus in patients with mild, moderate, and severe liver failure compared with the group with normal liver function

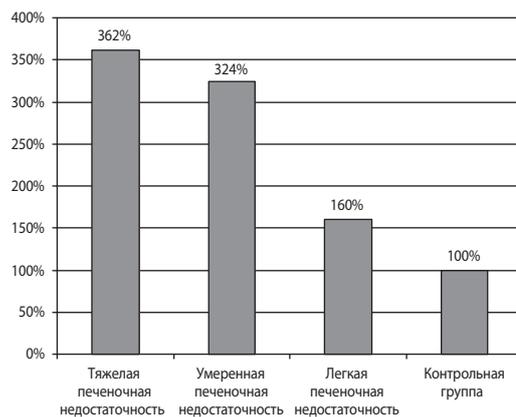
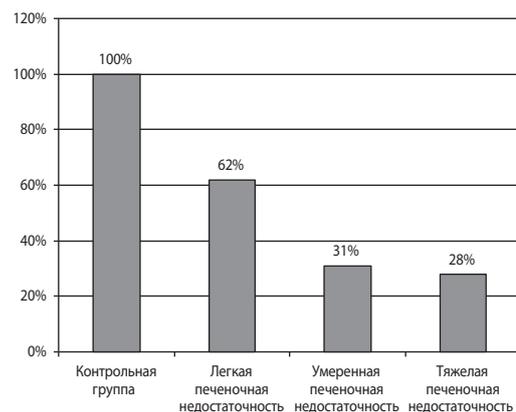


Рисунок 2.

Общий клиренс эверолимуса у пациентов с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению от среднего значения общего клиренса у лиц с нормальной функцией печени

Figure 2.

The total clearance of everolimus in patients with mild, moderate, and severe liver failure compared with the average value of the total clearance in individuals with normal liver function



Хроматографические условия разделения (Chromatographic separation conditions)

Колонка	Poroshell 120 EC-C18 50мм × 3.0 мм × 3.0 мкм
Скорость элюирования	0.4 мл/мин
Подвижная фаза А	100 мМ раствор формиата аммония в воде, содержащей 0.1% муравьиной кислоты (5%)
Подвижная фаза Б	100 мМ раствор формиата аммония в метаноле, содержащей 0.1% муравьиной кислоты (95%)
Режим элюирования	изократический
Объем инъекции	5 мкл
Температура колонки	60°C
Полное время анализа	3 мин

Условия измерения для масс-спектрометра (Measurement conditions for the mass spectrometer)

Тип ионного источника	Электроспрей, регистрация положительных ионов ESI positive polarity
Режим сканирования	MRM (мониторинг реакций заданных ионов)
Параметры работы ионного источника:	
температура газа, °C	325
скорость потока газа, л/мин	9
распыление, psi	20
газовый нагреватель оболочки, °C	300
скорость подачи газа оболочки, л/мин	11
	4500

Параметры сканирования ионов (Ion Scan Settings)

Фармсубстанция	Ион-прекурсор	Ион-фрагмент	Напряжение на фрагменторе, V	Энергия соударений, V
Эверолимус	975.6	908.5	185	15
Внутренний стандарт	979.6	912.5	170	12

Была успешно проведена валидация разработанной методики в лаборатории жидкостной хроматографии, данные которой соответствуют международным требованиям руководства по валидации биоаналитических методик.

В результате сравнительной оценки концентрации эверолимуса в двух группах больных (1 группа — с признаками НАЖБП, 2 — без признаков НАЖБП) было обнаружено превышение концентрации верхней границы терапевтического диапазона

в первой группе в 17,97% случаев, а во второй группе — 1,74% случаев, что достоверно ниже. При этом выраженный разброс концентраций в период исследования был зарегистрирован во 2 группе ($p=0,055$). Представленные результаты подтверждают литературные данные, что обусловлено нарушением

желчеобразования из-за уменьшения процента функционирующих гепатоцитов, снижения скорости метаболических превращений препарата, опосредуемых цитохромами СYP3A4, 3A5, 2C8. Подобные изменения ведут к уменьшению клиренса эверолимуса и увеличению его экспозиции.

Выводы

1. Эверолимус — иммуносупрессант, демонстрирующий хороший клинический эффект у пациентов, перенесших аллотрансплантацию солидных органов, который имеет значительные преимущества перед другими препаратами иммуносупрессивного класса. Однако относится к препаратам «критической» дозы, в связи с чем в некоторых случаях, а именно у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, печеночной недостаточностью, у пациентов с полипрагмазией, системным воспалением, иммунными реакциями, инфекционными заболеваниями поддержание стабильной концентрации эверолимуса в пределах целевого диапазона может быть затруднено.
2. При его назначении необходимо учитывать следующие факторы, оказывающие существенное значение на формирование целевых концентраций эверолимуса в крови: активность эффлюксного переносчика лекарственных препаратов Р-гликопротеина, скорость метаболических превращений препарата, опосредуемых цитохромами СYP3A4, 3A5, 2C8, межлекарственные взаимодействия, употребление жирной пищи, а также несоблюдение назначенного режима лечения.
3. Перед назначением эверолимуса необходимо исключить неалкогольную жировую болезнь печени, а также другую хроническую печеночную патологию, т. к. нарушение функций печени — один из ведущих факторов, неблагоприятно сказывающихся на достижении целевых концентраций эверолимуса, что значительно повышает риск токсических эффектов. В случае обнаружения печеночной недостаточности необходимо проводить частый лабораторный контроль концентрации эверолимуса с целью своевременной коррекции дозы препарата.
4. Для проведения исследования в лаборатории терапевтического лекарственного мониторинга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ была разработана оригинальная аналитическая методика количественного определения эверолимуса в цельной крови человека, успешно прошедшая валидацию. Представленная методика может быть рекомендована для использования в других лабораториях с целью проведения терапевтического лекарственного мониторинга эверолимуса у пациентов после трансплантации солидных органов.

Литература | References

1. Безвуляк Е. И., Вавилова Т. В., Башарин В. А. и др. Фармакологические и лабораторные аспекты терапевтического лекарственного мониторинга эверолимуса. // *Медлайн.Ру.* — 2018. — Т. 19. — Ст. 29. — С. 392–406.
Bezvulyak E. I., Vavilova T. V., Basharin V. A. et al. Pharmacological and laboratory aspects of therapeutic drug monitoring of everolimus. *Medline.ru.* — 2018. — Vol.19. — Art. 29. — P. 392–406.
2. Безвуляк Е. И., Мельниченикова О. С., Вавилова Т. В. и др. Оптимизация мониторинга концентраций эверолимуса у пациентов после трансплантации сердца на фоне патологии печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2018. — 150 (2). — С. 68–73.
Bezvulyak E. I., Melnichenikova O. S., Vavilova T. V., et al. Optimization of the monitoring of concentrations of everolimus in patients after heart transplantation on the background of liver pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;150 (02): 68–73.
3. Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2014; 24 (4): 32–8.
Drapkina O. M., Ivashkin V. T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective study of the observation of DIREGL 01903). *Ros. journal gastroenterol., hepatol., koloproktol.* 2014; 24 (4): 32–8.
4. Д. М. Кампистол, Х. Халдаас. Эверолимус и отдаленные результаты трансплантации почки // *Journal of Transplantation.* — 2011. — Т. 92. — № 3S. — С. 303–310.
Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, Rial Mdel C, Polinsky M, Neylan JF, Korth-Bradley J, Goldberg-Alberts R, Maller ES; Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation.* 2011;92:303–310.
5. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Айламазян Э. К., Власов Н. Н., Корниенко Е. А., Новикова В. П., Хорошина Л. П., Жесткова Н. В., Орешко Л. С., Дуданова О. П., Добрица В. П., Турьева Л. В., Тирикова О. В., Козлова Н. М., Елисеев С. М., Гумеров Р. Р., Венцак Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов. — *Терапия.* — 2016. — № 2 (6), том 2 — С. 6–18.
Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment. *Therapy.* — 2016. — No. 2 (6), Volume 2, — pp. 6–18.

6. Халилулин Т. Р., Гармаш И. В., Малая И. П. Клинико-фармакологические исследования у пациентов с нарушенной функцией печени // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — Т. 21 — № 2. — С. 30–33; Khalilulin T., Garmash I., Malaya I. Clinical pharmacology studies in patients with impaired hepatic function. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2012;21 (2): 30–33.
7. Теун ван Гельдер, Лутц Фишер, Фуад Шихаб. Оптимизация экспозиции эверолимуса при использовании в комбинации с ингибиторами кальциневрина при трансплантации солидных органов // *Journal of Transplantation*. — 2017. — № 31 — С. 151–157.
8. Энтони П. Монако, Питер Д. Моррис. Эверолимус и отдаленные результаты трансплантации почки: поиск оптимальной стратегии иммуносупрессии // *Journal of Transplantation*. — 2011. — Т. 92. — № 3S. — С. 1
9. Holdaas H., Simone De P., Zuckermann A. Everolimus and Malignancy after Solid Organ Transplantation: A Clinical Update // *Journal of Transplantation*. — 2016. 2016:4369574, 11 pages.
10. Клинические рекомендации: лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом. // www.transpl.ru — 2014. Clinical recommendations: drug monitoring and interchangeability of original and generic immunosuppressive drugs with a narrow therapeutic response index. www.transpl.ru — 2014.
11. Радченко В. Г. Шабров А. В., Зиновьева Е. Н., Ситкин С. И. Заболевания печени и желчевыводящих путей. СПб., 2011. 526 с.
Radchenko V.G. Shabrov A. V., Zinovieva E. N., Sitkin S. I. *Diseases of the liver and biliary tract*. SPb., 2011. 526 P.
12. Селиверстов П., Ситкин С., Радченко В., Цурцумия Д., Джадхав С. Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Врач* 2018. Т. 29. № 11. С. 36–43.
Seliverstov P., Sitkin S., Radchenko V., Tsurtsumiya D., Jadhav S. Combined lipid-lowering therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vrach (The Doctor)*. 2018;29 (11):36–43. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-07>.
13. Сучкова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — 2017.)
Suchkova E. V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezny' pecheni: kliniko-sochnyye i laboratorno-instrumental'nyye osobennosti funktsii pecheni i zhelcheyvodyashchikh putey, effektivnaya kombinirovannaya tera-piya. [Non-alcoholic fatty liver disease: clinical-juicy and laboratory-instrumental features of the function of the liver and biliary tract, effective combined therapy]. *Diss Dokt. [Diss Doct of medical sciences]*. 2017.
14. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., Croce L. S., Brandi G., Sasso F., Cris-tanili C., Tiribelli G. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000 Jan 18; 132 (2) — P.1 12–7.
15. Dumortier J., Dharancy S., Calmus Y. Use of everolimus in liver transplantation: The French experience. *Transplantation Reviews*. — 2016. — Т. 30 — P. 161–170.
16. S. N. Jadhav, V. G. Radchenko, P. V. Seliverstov, S. I. Sitkin Predictors diastolic dysfunction of LV in patients with NAFLD. *Preventional medicine*. — 2018. — 4: No. 69. — P. 190–194.
17. M. Teresa Donato, David Hallifax, Laura Picazo, José V. Castell, J. Brian Houston, M. José Gomez-Lechón, and Agustín Lahoz *Drug Metabolism and Disposition* September 2010, 38 (9) 1449–1455; DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.110.033605>