

Ятрогенные факторы риска и коррекция дислипидемии после трансплантации печени

Е.Д.Космачева^{1,2}, А.Э.Бабич^{✉2}

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

²ГБУЗ НИИ-Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского Минздрава Краснодарского края. 350029, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 16.

В статье анализируется информация о причинах и механизмах развития и распространенности дислипидемии у больных с трансплантированной печенью. Авторы интегрируют данные из отечественной и зарубежной литературы о приоритетах выбора гиполипидемических препаратов и возможности изменения схем иммуносупрессивной фармакотерапии, позволяющей снизить риски возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов, подвергнувшихся ортотопической трансплантации печени.

Ключевые слова: дислипидемия, ортотопическая трансплантация печени, гиполипидемические препараты, иммуносупрессивная терапия, статины.

[✉]Anna-babich1@yandex.ru

Для цитирования: Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Ятрогенные факторы риска и коррекция дислипидемии после трансплантации печени. Consilium Medicum. 2015; 1: 68–71.

Iatrogenic risk factors and correction of dyslipidemia after liver transplantation

E.D.Kosmacheva^{1,2}, A.E.Babich^{✉2}

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4;

²The Research Institute-Regional Clinical Hospital №1 named after Prof. S.V.Ochapovsky of the Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350029, Russian Federation, Krasnodar, ul. 1 Maia, d. 16

The article analyzes information of the prevalence, causes and mechanisms of development of dyslipidemia in patients after liver transplantation. The authors integrate data from domestic and foreign literature about priorities of choice of lipid-lowering drugs and possible changes in patterns of immunosuppressive drug therapy to reduce the risk of onset and progression of cardiovascular disease in patients who were underwent orthotopic liver transplantation.

Key words: dyslipidemia, orthotopic liver transplantation, lipid-lowering drugs, immunosuppressive therapy, statins.

[✉]Anna-babich1@yandex.ru

For citation: Kosmacheva E.D., Babich A.E. Iatrogenic risk factors and correction of dyslipidemia after liver transplantation. Consilium Medicum. 2015; 1: 68–71.

Трансплантация печени – одно из самых высокотехнологичных оперативных вмешательств, которое требует и мастерства хирургов, и тщательно организованной системы мониторингирования состояния пациентов в послеоперационном периоде, надежной координации действий врачей разных специальностей, в том числе кардиологов, гастроэнтерологов, трансплантологов. Эпидемиологические исследования показали, что нарушения спектра липидов плазмы крови входят в число наиболее мощных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. У пациентов, перенесших трансплантацию печени, послеоперационное мониторингирование свидетельствует о существенном всплеске распространенности дислипидемии [2–6]. Гиперлипидемия не характерна для лиц с циррозом печени до трансплантации донорского органа. Более того, наблюдается уменьшение уровня холестерина (ХС) вследствие снижения синтетической функции печени [7–11]. После трансплантации у 45–69% пациентов развивается дислипидемия, что, несомненно, является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [12, 13]. Риск сердечно-сосудистой смерти у больных с трансплантированной печенью увеличивается в 2,5 раза по сравнению с общей популяцией [14]. Через 10 лет после трансплантации 25% пациентов имеют серьезные сердечно-сосудистые осложнения, несмотря на тщательное кардиологическое обследование больных до трансплантации, в частности, исключение лиц со значимой предшествующей сердечно-сосудистой патологией [15]. Сердечно-сосудистая заболеваемость – это третья по частоте причина поздней смертности у больных после трансплантации печени [16], что требует особо тщательного выявления и коррекции факторов риска. В частности, отказ от курения, коррекция липидного обмена, нормализация артериального давления должны быть в постоянном внимании врача и пациента.

Факторами риска дислипидемии становятся дотрансплантационное ожирение, сахарный диабет, холестатиическая болезнь печени, иммуносупрессивная терапия. В схемах снижения иммунной агрессии против донорского органа включены циклоспорин, такролимус, сиролимус, метилпреднизолон, микофеноловая кислота, микофенолата мофетил, эверолимус, глюкокортикоидные гормоны. В настоящее время опубликованы наблюдения о степени выраженности ятрогенной дислипидемии в зависимости от применяемого лекарственного средства. Ингибиторы кальциневрина повышают активность липазы печени, снижают активность липопротеинлипазы и связывают рецепторы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также способствуют уменьшению клиренса атерогенных липопротеинов. В ряде исследований доказано, что циклоспорин значительно увеличивает содержание ЛПНП и общего ХС, чем такролимус [17–22]. Сиролимус в большей мере ассоциирован с дислипидемией (более 55%), чем циклоспорин, влияя в том числе и на метаболизм инсулина, активность липопротеиновой липазы [23].

Хорошо документированным фактом становится появление гиперлипидемии у пациентов после трансплантации печени при долгосрочном приеме кортикостероидов [24, 25]. Использование глюкокортикоидов вызывает увеличение массы тела и усугубляет резистентность к инсулину, вызывая увеличение уровня общего ХС, липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов (ТГ), а также повышение размеров и плотности ЛПНП. В 2008 г. D.Segev и соавт. [26] в метаанализе показали, что отказ от стероидных режимов терапии привел к улучшению профиля липидов. Щадящие режимы дозирования и кратности введения также связаны со снижением выраженности дислипидемии [27].

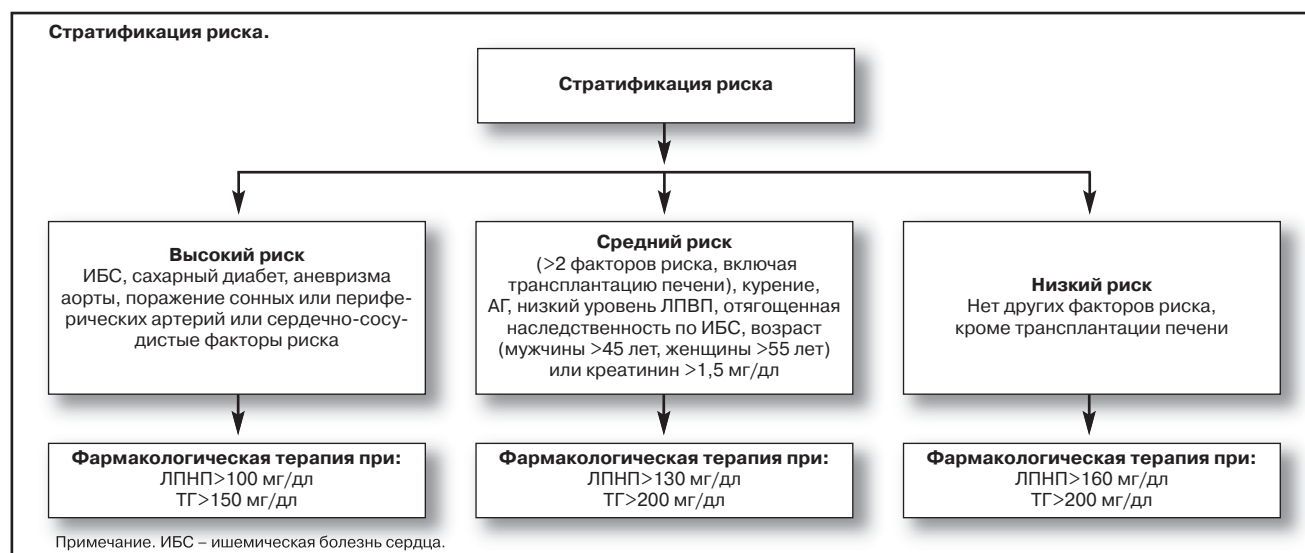
В клинических рекомендациях подчеркивается, что вследствие повышенного риска дислипидемии строгий контроль липидного спектра должен проводиться с 4-го по 6-й месяц после трансплантации и далее как минимум раз в год [28]. В литературе широко освещено повышение заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) после трансплантации печени [4–7, 13–15, 19, 29]. В последние 10 лет активно изучается влияние уровня АГ и разных лекарственных средств на регуляторно-адаптивный статус организма [30, 31]. Исследования адаптивности и индивидуализация выбора препарата на основе таких данных у пациентов после трансплантации не проводились. Хорошо известен риск нарушения липидного и углеводного обмена на фоне применения β -адреноблокаторов (β -АБ), диуретиков [32–35]. При наличии сахарного диабета, хронической болезни почек и протеинурии у больных после трансплантации печени препаратами выбора становятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ренина. Недигидропиридиновые препараты (дилтиазем, верапамил) не рекомендуются, так как они повышают уровень ингибиторов кальциневрина. β -АБ могут быть использованы как дополнительное средство лечения. Однако необходимо заметить, что карведилол способен повышать уровень ингибиторов кальциневрина, ингибируя Р-гликопротеиновую систему. Неселективные β -АБ изменяют порталный приток крови, поэтому необходимо избегать их применения в раннем посттрансплантационном периоде. У пациентов с плохо контролируемой АГ, принимающих несколько антигипертензивных лекарственных средств, необходимо рассмотреть возможность изменения в иммуносупрессивной терапии, что обязательно должно быть согласовано с трансплантационным центром [11, 28].

Оценка и коррекция образа жизни с профилактической точки зрения рекомендована всем пациентам. Только изменением режима питания крайне редко удается добиться целевых уровней липидов, что приводит к необходимости фармакотерапии. Статины являются препаратами выбора как при первичной, так и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [1, 36]. При повышенном уровне ХС и ТГ статины выступают терапией 1-й линии, обладают хорошей переносимостью и подтвержденной эффективностью у пациентов после трансплантации печени [11, 28, 37, 38]. Поскольку ЛПНП являются основным атерогенным липопротеином, именно этот показатель признан в качестве основной мишени воздействия при терапии, направленной на снижение концентраций липидов [1, 36]. В Национальных клинических рекомендациях «Трансплантация печени» подчеркивается необходи-

мость медикаментозной коррекции дислипидемии [39]. Начало терапии с низких доз статинов с постепенной титрацией, с учетом взаимодействия с другими лекарственными препаратами, особенно циклоспорином. В зарубежных рекомендательных документах по ведению пациентов после трансплантации печени [28] предлагаются принцип стратификации риска и целевые уровни липидов (см. рисунок).

В процессе медикаментозной коррекции дислипидемии необходимо учитывать фармакокинетические взаимодействия, возникающие при совместном приеме статинов и некоторых иммуносупрессивных препаратов. Так, в схемах иммуносупрессивной терапии в последние годы нередко применяются ингибиторы кальциневрина – циклоспорин и такролимус. Большинство статинов так же, как и ингибиторы кальциневрина, метаболизируются ферментом CYP3A4, что приводит к повышенному риску ассоциированной со статинами гепатотоксичности и миопатии, поэтому пациенты, принимающие такую комбинацию препаратов, требуют более тщательного клинического и лабораторного наблюдения [28]. Риск развития лекарственного взаимодействия ниже при назначении флувастатина, правастатина, питавастатина и розувастатина. Правастатин и флувастатин не метаболизируются CYP3A4, и во многих трансплантационных центрах им отдается предпочтение [28]. По возможности следует избегать назначения других лекарственных препаратов, которые влияют на активность фермента CYP3A4, или использовать их с особой осторожностью для лечения пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина и статины. Прием любого статина должен быть начат с минимальных доз в соответствии с действующими инструкциями Государственного реестра лекарственных средств Минздрава Российской Федерации [40] и постепенно увеличен до оптимальных лечебных доз, обеспечивающих целевые уровни липидов. У лиц с устойчивостью к статинам необходимо назначение максимально переносимых доз статинов с дополнением эзимиба (при высоком уровне ЛПНП); фибратов или ниацина (при высоком уровне ТГ или низком уровне липопротеинов высокой плотности – ЛПВП).

Гипертриглицеридемия при нормальном уровне ХС часто встречается у пациентов с трансплантированной печенью. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) рекомендованы для пациентов с гипертриглицеридемией. Омега-3 ПНЖК изучены при стеатозе печени, исследованы их противовоспалительные и антипролиферативные свойства. При изолированной гипертриглицеридемии омега-3 ПНЖК показаны в начальной дозе 1000 мг 2 раза в день, доза постепенно увеличивается до



4000 мг ежедневно [40, 42]. Фибраты (фенофибрат, гем-фиброзил), традиционно рекомендуемые при гипертриглицеридемии, хорошо переносятся, но при их сочетании со статинами необходимо помнить о повышенном риске миотоксичности, что требует тщательного наблюдения.

Исследования других липидснижающих препаратов, включая эзетимиб, у больных после трансплантации печени крайне немногочисленны. В небольших исследованиях эти вещества показали безопасность и эффективность у пациентов после трансплантации печени и других органов [43]. Ниацин не был систематизированно исследован у пациентов с трансплантированной печенью, его применение возможно в случае сочетанной гиперлипидемии, что доказано у пациентов после трансплантации почек и сердца [11, 28].

Секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, рекомендовано применять с осторожностью в интервале не менее 2 ч от приема других препаратов, в частности, иммуносупрессантов. При трудности контроля гиперлипидемии трансплантационный центр может перейти с сиrolimusных или циклоспориновых схем к альтернативным, в частности, с применением такролимуса [11, 28].

Таким образом, оптимизация образа жизни, снижение ятрогенной медикаментозной нагрузки, рациональный подход к выбору иммуносупрессивной терапии и гиполипидемических препаратов являются необходимыми совместными задачами для кардиологов и транспантологов, решения которых способствуют снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов после трансплантации печени.

Литература/References

1. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. 1-е изд. 2011. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (6; Прил. 2). / Natsional'nye rekomendatsii po kardiovaskularnoi profilaktike. 1-e izd. 2011. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2011; 10 (6; Pril. 2). [in Russian]
2. Gishbert C, Prieto M, Berenguer M et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1997; 3 (4): 416–22.
3. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008; 14 (11): 1648–54.
4. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transpl* 1997; 11 (1): 60–5.
5. Laryea M, Watt KD, Molinari M et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007; 13 (8): 1109–14.
6. Muñoz LE, Nañez H, Rositas F et al. Long-term complications and survival of patients after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42 (6): 2381–2.
7. Muñoz SJ, ElGenaidi H. Cardiovascular risk factors after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11 (Suppl. 2): S52–S56.
8. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 331–8.
9. Imagawa DK, Dawson S, 3rd, Holt CD et al. Hyperlipidemia after liver transplantation: natural history and treatment with the hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pravastatin. *Transplantation* 1996; 62: 934–42.
10. Munoz SJ, Deems RO, Moritz MJ et al. Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1480–3.
11. Lucey MR, Terrault N, Ojo L et al. Long Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 3–26.
12. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008; 14 (11): 1648–54.
13. Neal DA, Tom BD, Luan J. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004; 77 (1): 93–9.
14. Johnston SD, Morris JK, Cramb R et al. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73 (6): 901–6.
15. Ciccarelli O, Kaczmarek B, Roggen F. Long-term medical complications and quality of life in adult recipients surviving 10 years or more after liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68 (3): 323–30.
16. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transpl* 2010; 10 (6): 1420–7.
17. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl* 2001; 7 (6): 533–9.
18. Clark W. Tacrolimus: immunosuppression following liver and kidney transplant. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21: 135–41.
19. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transpl* 1997; 11: 60–5.
20. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg* 2002; 183: 595–9.
21. Stegall MD, Wachs ME, Everson G et al. Prednisone withdrawal 14 days after liver transplantation with mycophenolate: a prospective trial of cyclosporine and tacrolimus. *Transplantation* 1997; 64: 1755–60.
22. Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD et al. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: 93–9.
23. Morad I, Dumortier J, Spahr L. Conversion to sirolimus-based immunosuppression in maintenance liver transplantation patients. *Liver Transpl* 2007; 13 (5): 658–64.
24. Stegall MD, Everson GT, Schroter G et al. Prednisone withdrawal late after adult liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. *Hepatology* 1997; 25: 173–7.
25. Boillot O, Mayer DA, Boudjema K et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus following induction with daclizumab: a large randomized clinical study. *Liver Transpl* 2005; 11: 61–7.
26. Segev DL, Sozio SM, Shin EJ et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008; 14: 512–25.
27. Moench C, Barreiros AP, Schuchmann M et al. Tacrolimus monotherapy without steroids after liver transplantation—a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Am J Transpl* 2007; 7: 1616–23.
28. Siddharth Singh, Watt KD. Long-term medical management of the liver transplant recipient: what the primary care physician needs to know. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (8): 779–90.
29. Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией после трансплантации печени. Системные гипертензии. 2014; 4: 55–7. / Kosmacheva E.D., Babich A.E. Peculiarity of medical management of patients with arterial hypertension after liver transplantation. *System Hypertension*. 2014; 4: 55–7. [in Russian]
30. Pokrovskii VM, Kompaniets OG. Influence of the level of blood pressure on the regulatory-adaptive state. *Hum Physiol* 2012; 38 (5): 539–42.
31. Покровский В.М., Компаниец О.Г. Регуляторно-адаптивный статус пациентов с гипертонической болезнью при медикаментозном достижении целевых уровней артериального давления. Системные гипертензии. 2011; 2: 58–60. / Pokrovskii V.M., Kompaniets O.G. Regulatory-adaptive status of hypertensive patients during achievement target level of blood pressure. *System Hypertension*. 2011; 2: 58–60. [in Russian]
32. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность лечения β-адреноблокатором III поколения пациентов с артериальной гипертонией. *Consilium Medicum* 2009; 5. / Ratova L.G., Chazova I.E. Effektivnost' i bezopasnost' lecheniia β-adrenoblokatorom III pokoleniia patsientov s arterial'noi gipertoniei. *Consilium Medicum*. 2009; 5. [in Russian]
33. Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. Системные гипертензии. 2013; 1: 62–5. / Kompaniets O.G., Averin E.E. Priorities for choosing diuretics in the treatment of hypertensive disease: Evidence-based medicine, recommendation documents, and real clinical practice. *System Hypertension*. 2013; 1: 62–5. [in Russian]
34. Картасьева Е.Д., Линчак Р.М. Роль β-адреноблокаторов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на карведилол. Трудный пациент. 2010; 8 (5): 21–7. / Kartasheva E.D., Linchak R.M. Rol' β-adrenoblokatorov v lechenii i profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevanii: aktsent na karvedilol. *Trudnyi patsient*. 2010; 8 (5): 21–7. [in Russian]
35. Пономарева А.И., Одноволов О.Т., Компаниец О.Г., Чернявская Д.Е. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2013; 1: 11–4. / Ponomareva A.I., Odnovolov O.T., Kompaniets O.G., Cherniavskaja D.E. Kombinirovannaiia farmakoterapiia arterial'noi gipertenzii. *Consilium Medicum*. 2013; 1: 11–4. [in Russian]

36. International Atherosclerosis Society, IAS. Меморандум Международного общества по изучению атеросклероза: Общие рекомендации по лечению дислипидемии. 2014; с. 1–67. <http://scardio.ru/content/Guidelines/IAS/PositionPaperRussianlanguage.pdf> CIIA / International Atherosclerosis Society, IAS. Memorandum Mezhdunarodnogo obshchestva po izucheniiu ateroskleroza: Obshchie rekomendatsii po lecheniiu dislipidemii. 2014; s. 1–67. <http://scardio.ru/content/Guidelines/IAS/PositionPaper-Russianlanguage.pdf> SShA [in Russian]
37. Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. Clin Transpl 2008; 22 (1): 113–9.
38. Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. Drugs 2003; 63 (4): 367–78.
39. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации 2013. http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pecheni.pdf / Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia transplantologov «Rossiiskoe transplantologicheskoe obshchestvo». Transplantatsiia pecheni. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii 2013. http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pecheni.pdf [in Russian]
40. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
41. McKenney JM, Sica D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. Am J Health Syst Pharm 2007; 64 (6): 595–605.
42. Lee S, Gura KM, Puder M. Omega-3 fatty acids and liver disease. Hepatology 2007; 45 (4): 841–5.
43. Almutairi F, Peterson TC, Molinari M. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. Liver Transpl 2009; 15 (5): 504–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Космачева Елена Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ, зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского, глав. кардиолог Южного федерального округа и Краснодарского края

Бабич Анна Эдуардовна – врач-терапевт хирургического отделения №1 ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского. E-mail: Anna-babich1@yandex.ru