

Особенности гиполипидемической терапии у реципиентов печеночного трансплантата

Кучеров А. А.¹, Ершова А. И.¹, Сюткин В. Е.^{2,3}, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ "ГНЦ ФМБА им. А. И. Бурназяна" ФМБА России. Москва; ³ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ". Москва, Россия

Трансплантация печени (ТП) требует не только тщательно организованной системы мониторингирования состояния пациентов в раннем послеоперационном периоде, но и надежной координации действий врачей разных специальностей в отдаленном периоде, в частности врачей терапевтического профиля, что обусловлено улучшением выживаемости реципиентов печеночного трансплантата, смещением в структуре смертности в сторону сердечно-сосудистых заболеваний и необходимостью коррекции часто возникающих у реципиентов донорской печени метаболических осложнений, в частности гиперлипидемии. Лечение нарушений липидного обмена после ТП включает изменение образа жизни, коррекцию иммуносупрессивной терапии и применение медикаментозной гиполипидемической терапии (ГЛТ), снижающей сердечно-сосудистый риск. Применение ГЛТ у пациентов после ТП ограничивают потенциальные побочные эффекты, обусловленные лекарственными взаимодействиями, в частности миопатия вплоть до рабдомиолиза. Согласно текущим клиническим рекомендациям, у пациентов после ТП наиболее безопасным представляется назначение правастатина и флувастатина, применение которых ограничено низкой доступностью и невысокой эффективностью. Перспективным представляется расширение возможностей ГЛТ у пациентов после ТП за счет применения эзетимиба, имеющего потенциально благоприятный профиль пере-

носимости при сочетании с иммуносупрессантами, питавастатина, метаболизирующегося через изоферменты цитохрома Р-450, не вовлеченные в метаболизм иммуносупрессантов, и метаболически нейтральных ингибиторов PCSK9.

Ключевые слова: трансплантация печени, сердечно-сосудистый риск, атеросклероз, гиполипидемическая терапия, статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, иммуносупрессивные препараты.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/11-2023

Рецензия получена 29/12-2023

Принята к публикации 29/12-2023



Для цитирования: Кучеров А. А., Ершова А. И., Сюткин В. Е., Драпкина О. М. Особенности гиполипидемической терапии у реципиентов печеночного трансплантата. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3872. doi:10.15829/1728-8800-2023-3872. EDN WZKBXF

Features of lipid-lowering therapy in liver transplant recipients

Kuchеров А. А.¹, Ershova A. I.¹, Syutkin V. E.^{2,3}, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. Moscow;

³Skifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Moscow, Russia

Liver transplantation (LT) requires not only a carefully organized system for monitoring the condition of patients in the early postoperative period, but also reliable coordination of the actions of doctors of different specialties in the long-term period. This is due to improved survival of liver transplant recipients and a shift in the mortality structure towards cardiovascular diseases and the need to correct metabolic complications that often occur in recipients, in particular hyperlipidemia. Treatment of lipid metabolism disorders after LT includes lifestyle changes, immunosuppressive and lipid-lowering therapy (LLT), which reduces cardiovascular risk. The use of LLT in patients after LT is limited by potential side effects caused by drug interactions, in particular myopathy up to rhabdomyolysis. According to current clinical guidelines, the safest treatment for patients after LT is pravastatin and fluvastatin, the use of which is limited by low availability and low efficacy. It seems promising

to improve LLT in patients after LT through the use of ezetimibe, which has a potentially favorable tolerability profile when combined with immunosuppressants, as well as pitavastatin, which is metabolized through cytochrome P-450 isoenzymes not involved in the metabolism of immunosuppressants, and metabolically neutral PCSK9 inhibitors.

Keywords: liver transplantation, cardiovascular risk, atherosclerosis, lipid-lowering therapy, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, immunosuppressive drugs.

Relationships and Activities: none.

Kuchеров А. А. * ORCID: 0000-0001-9256-6674, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Syutkin V. E. ORCID: 0000-0001-8391-5211, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kucherovalexey@yandex.ru

[Кучеров А. А. * — исследователь-лаборант лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-9256-6674, Ершова А. И. — д.м.н., зам. директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Сюткин В. Е. — д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования; в.н.с. отделения трансплантации печени, ORCID: 0000-0001-8391-5211, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

*Corresponding author: kucherovalexey@yandex.ru

Received: 28/11-2023

Revision Received: 29/12-2023

Accepted: 29/12-2023

For citation: Kuchero A. A., Ershova A. I., Syutkin V. E., Drapkina O. M. Features of lipid-lowering therapy in liver transplant recipients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3872. doi:10.15829/1728-8800-2023-3872. EDN WZKBXF

ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ДЛП — дислипидемия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ПТ — печеночный трансплантат, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТП — трансплантация печени, ХС — холестерин, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В структуре смертности пациентов, перенесших трансплантацию печени (ТП), в отдаленном посттрансплантационном периоде лидирующие позиции занимают сердечно-сосудистые события.
- Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов, перенесших ТП, обусловлены метаболическими осложнениями, в т.ч. гиперлипидемией, обусловленными, в частности, длительной иммуносупрессивной терапией.
- Применение гиполипидемической терапии у пациентов, перенесших ТП, ограничено лекарственными взаимодействиями между гиполипидемическими лекарственными средствами и иммуносупрессантами.

Что добавляют результаты исследования?

- Возможности гиполипидемической терапии у пациентов после ТП могут быть расширены за счет применения эзетимиба, имеющего потенциально благоприятный профиль переносимости при сочетании с иммуносупрессантами, питавастатином, метаболизирующегося через изоферменты цитохрома P-450, не вовлеченные в метаболизм иммуносупрессантов, и ингибиторов PCSK9, метаболически нейтральных по отношению к иммуносупрессантам.

Key messages

What is already known about the subject?

- In the mortality structure of patients after liver transplantation (LT), cardiovascular events occupy the leading position in the long-term post-transplantation period.
- Cardiovascular diseases in patients after LT are caused by metabolic complications, including hyperlipidemia, caused, in particular, by long-term immunosuppressive therapy.
- Lipid-lowering therapy in patients after LT is limited by drug interactions between lipid-lowering drugs and immunosuppressants.

What might this study add?

- The potential of lipid-lowering therapy in patients after LT can be expanded through the use of ezetimibe, which has a potentially favorable tolerability profile when combined with immunosuppressants, as well as pitavastatin, which is metabolized through cytochrome P-450 isoenzymes not involved in the metabolism of immunosuppressants, and metabolically neutral PCSK9 inhibitors.

Введение

Трансплантация печени (ТП) является радикальным способом лечения терминальной стадии хронических заболеваний печени, фульминантной печеночной недостаточности, а также злокачественных новообразований печени¹. В связи с улучшением иммуносупрессии за последние годы произошли серьезные изменения в структуре смертности реципиентов печеночного трансплантата (ПТ): при сохраняющейся повышенной летальности, по сравнению с общей популяцией, в структуре смертности реципиентов внепеченоч-

ные причины преобладают над патологией ПТ [1]. Одной из ведущих внепеченочных причин заболеваемости и смерти у реципиентов печени выступают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), вклад которых в заболеваемость и смертность после ТП в последние годы растет и достигает 20% даже при отсутствии метаболических нарушений до ТП [2, 3]. Риск ССЗ после ТП в 3 раза выше, чем в общей популяции [4], и колеблется от 9% через 5 лет до 24% через 10 лет после операции [5].

ССЗ у реципиентов печени в основном являются следствием развития и/или прогрессирования метаболического синдрома (МС) и всех его компонентов (артериальная гипертензия, дислипидемия (ДЛП), ожирение и др.). Метаболические нарушения возникают в результате сочетания метаболических особенностей до ТП, побочных эффектов

¹ Российское трансплантологическое общество. "Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени". Клинические рекомендации. 2020:95. <https://www.transpl.ru/specialists/rto/> (10 декабря 2023г).

иммуносупрессивной терапии, являющейся драйвером метаболических нарушений, изменений метаболизма и гемодинамики после ТП и малоподвижного образа жизни [6]. Продemonстрировано, что у пациентов с ТП по поводу неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) выживаемость в течение первого года после ТП ниже, чем у реципиентов в исходе гепатита С или алкогольной болезни печени, и высокий риск смерти в основном связан с сердечно-сосудистыми событиями [7].

Одним из ведущих факторов риска ССЗ у пациентов, перенесших ТП, выступает атерогенная ДЛП, развивающаяся в структуре МС. У 51-66% пациентов, перенесших ТП, развивается гиперхолестеринемия, а у 50% — гипертриглицеридемия [8, 9]. По данным Gojowu D, et al. (2022), частота как гиперхолестеринемии, так и гипертриглицеридемии через 2 года после ТП увеличивается в 3 раза [10].

Цель обзора — анализ литературных данных о патогенезе развития ДЛП и особенностях гиполипидемической терапии (ГЛТ) у пациентов после ТП.

Методологические подходы

Поиск публикаций был проведен в базах данных PubMed, eLibrary.ru, РИНЦ с использованием ключевых слов: трансплантация печени (liver transplantation), реципиенты печени (liver recipients), постоперационная заболеваемость (postoperative morbidity), сердечно-сосудистое заболевание (cardiovascular disease), гиперлипидемия (hyperlipidemia), гиполипидемическая терапия (hypolipidemic therapy), ингибиторы PCSK9 (PCSK9 inhibitors), статины (statins), эзетимиб (ezetimibe), иммуносупрессивная терапия (immunosuppressive therapy), межлекарственные взаимодействия (drug-drug interactions). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных исследованиях, метаанализах и клинических рекомендациях. Всего проанализировано 214 литературных источников; после тщательного отбора (исключения тезисов в сборниках, малодостоверных публикаций, публикаций на других языках кроме русского и английского) выбрано 43 публикации. Глубина поиска составила 10 лет: 2013-2023гг. В обзоре также представлены источники, опубликованные ранее 2013г, если в них содержится ценная информация, касающаяся данной темы.

Результаты и обсуждение

Этиология гиперлипидемии после ТП

Этиология липидных нарушений у реципиентов ПТ многофакторная: от всех тех факторов, которые имеются в общей популяции (генетическая предрасположенность, возраст, нарушения питания и др.) до специфических, характерных именно для реципиентов ПТ [11]. Центральную роль в метаболизме липидов играет печень, при этом инсулинорезистентность, увеличение массы тела, вос-

паление жировой ткани и развитие НАЖБП после ТП способствуют развитию атерогенной ДЛП у реципиентов ПТ. Перечисленные факторы в сочетании с иммуносупрессивной терапией и метаболическими факторами риска, существовавшими еще до ТП, синергично изменяют метаболизм липидов, приводя к избыточной продукции проатерогенных липопротеинов, которые способствуют повышенному риску сердечно-сосудистых событий, наблюдаемых у реципиентов ПТ [12] (рисунок 1).

Липидный профиль у пациентов после ТП

Выраженность ДЛП у реципиентов ПТ варьирует в зависимости от сопутствующих заболеваний и выбранной схемы иммуносупрессии. В большинстве случаев ДЛП включает в себя повышение уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и триглицеридов (ТГ) [13]. Уровень общего ХС у реципиентов ПТ обычно увеличивается постепенно — у 5, 13 и 27% через 1, 3 и 6 мес., соответственно. Гипертриглицеридемия может встречаться изолированно, развиваясь уже в течение первого месяца после ТП [14]. Chhatrala R, et al. (2015) показали, что реципиенты печени без ДЛП, сахарного диабета и ишемической болезни сердца в анамнезе не отличаются по уровню общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и ХС ЛНП от пациентов, сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела, а также без значимых хронических заболеваний. При этом реципиенты печени имеют значительно более высокий уровень ХС в мелких плотных частицах ЛНП ($33,6 \pm 14$ vs $25,9 \pm 9,9$ мг/дл; $p < 0,001$), аполипопротеина В (98 ± 37 vs 88 ± 24 мг/дл; $p < 0,01$), большую концентрацию и больший размер ЛОНП и меньшую концентрацию ХС ЛВП, что свидетельствует о проатерогенном липидном спектре еще до развития клинико-лабораторных проявлений МС [15]. Idowu MO, et al. (2015) продемонстрировали, что у реципиентов ПТ с НАЖБП, развившейся *de novo* после ТП, более высокие концентрации в сыворотке крови ХС в составе мелких плотных ЛНП ($34,8 \pm 16,9$ vs $22,7 \pm 11,2$ мг/дл; $p < 0,001$), концентрация мелких плотных частиц ЛНП (770 ± 440 vs 486 ± 402 нмоль/л; $p < 0,01$), концентрация частиц ЛОНП ($7,90 \pm 7,91$ vs $3,86 \pm 3,18$ нмоль/л; $p < 0,01$) и размер ЛОНП ($51,9 \pm 6,4$ vs $48,7 \pm 6,3$ нм; $p = 0,06$) [16]. В исследовании Siddiqui MB, et al. (2019) именно уровень ХС мелких плотных частиц ЛНП > 25 мг/дл, в отличие от ХС ЛНП > 100 мг/дл, был независимо от сахарного диабета, артериальной гипертензии, пола, этнической принадлежности, ожирения, этиологии заболевания печени и приема статинов ассоциирован с сердечно-сосудистыми событиями у реципиентов ПТ [17].

Иммуносупрессивная терапия и гиперлипидемия

Пожизненная иммуносупрессивная терапия является краеугольным компонентом терапевтиче-



Рис. 1 Факторы развития атерогенной ДЛП у реципиентов ПТ.

Примечание: ДЛП — дислипидемия, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ПТ — печеночный трансплантант, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТП — трансплантация печени.

ского ведения пациентов после перенесенной ТП, и именно она обуславливает минимизацию летальных исходов в связи с отторжением трансплантата. Однако сама по себе иммуносупрессия может оказывать негативное влияние на течение МС. Так, общеизвестным фактором является то, что наиболее часто применяемые у пациентов после ТП иммуносупрессанты, такие как ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), ингибиторы мишени рапамицина (сиролимус и эверолимус), глюкокортикостероиды, ассоциированы с развитием и прогрессированием артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения и ДЛП [18]. Независимо от традиционных факторов риска, развитию ДЛП у пациентов после ТП может способствовать возвратный или развившийся *de novo* стеатоз печени, обусловленный длительной иммуносупрессией в сочетании с несоблюдением рекомендаций по здоровому образу жизни [19]. Подавляющее большинство препаратов, применяемых для поддерживающей иммуносупрессии, вызывает как усиление исходных метаболических нарушений, так и появление их *de novo* после ТП [15].

Механизмы развития ДЛП при использовании разных иммуносупрессантов различаются. Глюкокортикостероиды вызывают апоптоз β -клеток поджелудочной железы, увеличивают инсулинорезистентность и снижают запасы гликогена, обуславливая тем самым развитие и прогрессирование ожирения и сахарного диабета. Увеличивая инсулинорезистентность, глюкокортикостероиды усиливают липолиз и обратный захват печенью жирных кислот, использующихся для синтеза ТГ, которые входят в состав ЛОНП. Повышение на фоне терапии глюкокортикостероидами активности ацетилкоэнзим А карбоксилазы и синтазы жирных кислот приводит к чрезмерной продукции ТГ и ЛОНП.

Ингибирование липопротеинлипазы уменьшает клиренс хиломикронов и ЛОНП. Также существуют данные о дисфункции рецепторов к ЛНП на поверхности печени, возникающей при длительной терапии кортикостероидами. Все эти механизмы приводят к атерогенной ДЛП с преимущественным повышением уровня ХС ЛНП, ХС ЛОНП и ТГ [20].

Ингибиторы кальциневрина, и первый их представитель циклоспорин, одобренный FDA в 1983г, произвели революцию в иммуносупрессии, однако препараты этой группы, как и кортикостероиды, способствуют развитию ДЛП. Циклоспорин, имея определенное сродство к рецепторам ЛНП, снижает способность ЛНП связываться с ЛНП-рецепторами на поверхности печени. Циклоспорин уменьшает уровень липопротеинлипазы, препятствуя расщеплению ТГ ЛОНП до жирных кислот и глицерина, которые потом усваиваются тканями и увеличивают активность печеночной липазы, стимулирующей трансформацию липопротеинов промежуточной плотности в ЛНП. Одним из эффектов циклоспоринона является снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы за счет их апоптоза, что также приводит к повышению уровня жирных кислот. ДЛП, вызываемая циклоспорином, схожа с таковой при терапии глюкокортикостероидами, но с большим повышением уровня ХС ЛНП [21]. Описано повышение уровня ХС ЛНП на фоне терапии циклоспорином на 12-57%, ТГ на 9-69% [22].

Такролимус — второй из представителей ингибиторов кальциневрина, оказывает схожее с циклоспорином действие на липидный обмен, однако выраженность ДЛП на фоне терапии такролимусом меньше, чем на фоне циклоспоринона [23]. Так, описано увеличение уровня ХС ЛНП на 3-40%, ТГ на 5-44% [24]. Отмечается прямое дозозависимое влия-

Таблица 1

Пересечение путей биотрансформации и элиминации статинов и иммуносупрессантов

Путь метаболизма	Иммуносупрессанты		Статины	
	Субстрат		Ингибитор	Субстрат
	мощный	умеренный		
CYP3A4	Такролимус Циклоспорин	Циклоспорин Эверолимус		Симвастатин, Ловастатин, Аторвастатин, Розувастатин (малая часть), Флувастатин 20%, Правастатин 10-20%
	Эверолимус		Аторвастатин (слабый)	
CYP3A3				Правастатин 10-20%
CYP2C9			Флувастатин (слабый)	Розувастатин (большая часть), Флувастатин 75%, Питавастатин (большая часть)
CYP2C19				Розувастатин (малая часть)
CYP2D6				Розувастатин (малая часть)
CYP2C8				Флувастатин 5%, Питавастатин (малая часть)
P-гликопротеин	Эверолимус	Эверолимус		Симвастатин, Ловастатин, Аторвастатин, Правастатин 10-20%
	Такролимус	Такролимус		
	Циклоспорин	Циклоспорин		
BCRP		Такролимус		все статины
		Циклоспорин		
OATP1B1		Такролимус		все статины
		Циклоспорин		
Изомеризация и ферментное гидроксирование до кетонов				Правастатин (большая часть)

яние ингибиторов кальциневрина на выраженность ДЛП [25].

Другая группа препаратов, широко используемых для поддерживающей иммуносупрессии у пациентов после ТП, — ингибиторы мишени рапамицина (ингибиторы пролиферативного сигнала, или mTOR-ингибиторы), к которым относятся препараты эверолимус и сиролимус. ДЛП на фоне терапии mTOR-ингибиторами в основном проявляется в виде гипертриглицеридемии. Уровень ХС ЛНП также увеличивается, но в меньшей степени, чем уровень ТГ: ХС ЛНП на 24-52%, ТГ на 27-96% [22]. Предполагается, что в основе развития ДЛП при терапии mTOR-ингибиторами лежит угнетение активности липопротеинлипазы, снижение катаболизма атерогенных липопротеинов, содержащих аполипопротеин В, и увеличение продукции ЛОНП [26]. Ингибирование секреции

инсулина и усиление инсулинорезистентности на фоне терапии mTOR-ингибиторами способствуют развитию ДЛП. Влияние этой лекарственной группы на ДЛП также дозозависимо [27]. Обычно mTOR-ингибиторы вызывают наибольшие нарушения липидного обмена по сравнению с другими иммуносупрессантами, при этом ряд исследований продемонстрировали усугубление ДЛП при переводе пациентов с mTOR-ингибиторов на циклоспорин — отмечено дополнительное увеличение уровня ХС ЛНП на 15-25%, ТГ на 26-57% [25].

Азатиоприн и препараты микофеноловой кислоты — единственные иммуносупрессанты, применение которых не ассоциировано с нарушениями липидного обмена [25]. В то же время азатиоприн и микофенолат — это препараты второй линии иммуносупрессии, использование которых в качестве монотерапии обычно не практикуется [23].

Подходы к коррекции нарушений липидного обмена после ТП

В соответствии с современными клиническими рекомендациями решение о тактике лечения нарушений липидного обмена рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня сердечно-сосудистого риска (ССР). У пациентов умеренного ССР рекомендован целевой уровень ХС ЛНП <2,6 ммоль/л, высокого риска — ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, очень высокого риска — ХС ЛНП <1,4 ммоль/л. Целевым уровнем ТГ вне зависимости от ССР является уровень ТГ <1,7 ммоль/л².

Немедикаментозные подходы для нормализации липидного обмена включают гиполипидемическую диету, снижение массы тела и физическую активность².

Другим подходом к лечению ДЛП после ТП является осторожная коррекция иммуносупрессии, без риска возникновения дисфункции/отторжения трансплантата¹. Так, например, уменьшение дозы глюкокортикостероидов или отказ от их применения приводит к снижению уровня ХС ЛНП на 7-21%, ТГ на 3-29%. Отказ от применения циклоспорина и назначение такролимуса также способствует снижению атерогенных фракций липидов: ТГ на 10-27%, ХС ЛНП на 10-32%. Положительное влияние на липидный обмен может оказывать снижение дозы mTOR-ингибиторов или полная их отмена [25].

Оптимизации иммуносупрессии, изменения образа жизни обычно бывает недостаточно для достижения целевого уровня ХС атерогенных липопротеинов, особенно если у пациента высокий или очень высокий ССР. В последнем случае требуется назначение медикаментозной ГЛТ, снижающей ССР, к которой относятся статины, ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб) и ингибиторы PCSK9 (пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9). Для коррекции гипертриглицеридемии может применяться фенофибрат². Однако лекарственные взаимодействия могут ограничивать применение указанных препаратов у реципиентов ПТ [23].

Гиполипидемическая терапия (ГЛТ) после ТП

Статины

Статины — наиболее изученная группа препаратов, давно и эффективно используемая для лечения гиперлипидемии. Эффективность статинов в отношении предотвращения сердечно-сосудистых катастроф доказана убедительно в многочисленных клинических исследованиях. Согласно последним европейским клиническим рекомендациям по лечению нарушений липидного обмена, опубликованным в 2019г, статины следует рассматривать как препараты первой линии у па-

циентов, перенесших трансплантацию солидных органов (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности — B) [28]. В исследовании Patel SS, et al. (2019) показано, что применение статинов повышает выживаемость у реципиентов ПТ (отношение рисков 0,25; 95% доверительный интервал: 0,12-0,49), при этом у 12% исследуемых развивались нежелательные явления, требующие прекращения терапии [29]. Доля назначения статинов у пациентов с атерогенной гиперлипидемией в отдаленном периоде после ТП не превышает 40%, что может быть обусловлено опасениями врачей в отношении побочных эффектов статинов у лиц, принимающих иммуносупрессивную терапию [2]. Согласно клиническим рекомендациям, начинать терапию статинами у реципиентов ПТ следует с низких доз с осторожным повышением дозы в связи с потенциальными лекарственными взаимодействиями, особенно у пациентов, принимающих циклоспорин [28].

Основным проявлением межлекарственного взаимодействия являются мышечные побочные эффекты, проявлением которых по степени нарастания являются миалгия, миопатия, миозит, мионекроз, рабдомиолиз. Наиболее значимым в отношении развития мышечных симптомов, является взаимодействие статинов и ингибиторов кальциневрина, а также статинов с mTOR-ингибиторами. При комбинированной иммуносупрессии (комбинация ингибиторов кальциневрина и mTOR-ингибиторов) в сочетании со статинами вероятность развития мышечных побочных эффектов увеличивается [25].

Предпосылкой неблагоприятного взаимодействия статинов и иммуносупрессантов является использование ими общих путей биотрансформации и элиминации. Основные метаболические пути взаимодействия иммуносупрессантов и статинов, определяющие потенциал для развития побочных эффектов, представлены в таблице 1.

Прежде всего, речь идет о системе цитохрома P450, через которую осуществляется биотрансформация до 60% всех лекарственных препаратов [30]. Межлекарственное взаимодействие с системой цитохрома P450, основы взаимодействия иммуносупрессантов и статинов, происходит в трех возможных форматах:

1) Встреча "лекарства" с индуктором цитохрома, сопровождающаяся в большинстве случаев ускорением метаболизма "лекарства" и уменьшением времени его "жизни" в плазме крови;

2) Встреча "лекарства" с ингибитором цитохрома, сопровождающаяся замедлением метаболизма "лекарства" и увеличением "жизни" в плазме крови;

3) Встреча "лекарства 1" с "лекарством 2", метаболизующихся через одну и ту же систему ци-

² Российские клинические рекомендации "Нарушения липидного обмена". 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1.

тохрома, что приводит к замедлению метаболизма обоих лекарств [30].

Иммуносупрессанты обычно являются либо субстратом, либо ингибитором ферментных систем, в связи с чем отсутствует клинически значимое изменение концентрации иммуносупрессантов на фоне терапии статинами. Например, совместная терапия циклоспином и аторвастатином приводила к росту концентрации циклоспорина на 10%, а одновременное использование аторвастатина и эверолимуса не влияло на концентрацию эверолимуса [31].

CYP3A4 — основной изофермент цитохрома P450. Циклоспорин и такролимус являются ингибитором CYP3A4. Эверолимус является одновременно субстратом и ингибитором этого фермента. Аторвастатин, ловастатин, симвастатин, малая доля розувастатина и флувастатина являются субстратами CYP3A4 [25].

Остальные изоферменты цитохрома P450, вовлеченные в метаболизм статинов, практически не пересекаются с иммуносупрессантами, что минимизирует возможность возникновения побочных эффектов:

- CYP2C9 — изофермент, через который метаболизируется большая часть розувастатина, питевастатина и флувастатина;
- CYP2C19 — меньшая часть розувастатина;
- CYP2D6 — малая часть розувастатина;
- CYP 2C8 — значительная доля питевастатина и малая часть флувастатина [25, 32].

Важную роль в межлекарственном взаимодействии статинов и иммуносупрессантов играет белок множественной лекарственной чувствительности — Р-гликопротеин. Эверолимус, являясь субстратом и одновременно ингибитором Р-гликопротеина, может повышать плазменную концентрацию статинов, частично метаболизирующихся через эту ферментную систему (аторвастатин, ловастатин и симвастатин). Через Р-гликопротеин метаболизируется и небольшое количество правастатина, однако это практически не влияет на его концентрацию. Все ингибиторы кальциневрина также являются субстратом Р-гликопротеина [25].

В связи с наибольшей аффинностью таких статинов, как симвастатин, ловастатин и аторвастатин, к основному изоферменту цитохрома P 450, CYP3A4, и Р-гликопротеину, перечисленные статины максимально ассоциированы с появлением мышечных побочных эффектов. Остальные статины либо в меньшей степени метаболизируются через изоферменты цитохрома P450, в частности CYP3A4, и Р-гликопротеин, либо метаболизируются в основном не через изоферменты цитохрома P450, например, правастатин [33]. Соответственно потенциал для появления побочных эффектов сохраняется, однако в гораздо меньшей степени.

В метаболизме статинов участвуют также транспортные белки, ингибиторами которых выступают все иммуносупрессанты: полипептид-переносчик органических анионов 1В1 (OATP1В1), способствующий поступлению статинов в гепатоцит, и белок резистентности рака молочной железы (BCRP), участвующий в экскреции статинов с желчью. Пересечение путей биотрансформации статинов и иммуносупрессантов через вышеуказанные транспортные белки существует, однако оно не связано с потенциальным развитием побочных эффектов, ассоциированных именно с некоторыми изоферментами цитохрома P450 и Р-гликопротеина [25]. Рост концентрации статинов за счет ингибирования активности белков-переносчиков не сопровождается ростом эффективности статина, более того, эффективность статинов может снижаться, по всей видимости, за счет уменьшения проникновения статинов в место приложения их механизма действия — в гепатоцит [34].

Существует много неоднозначных данных о развитии нежелательных явлений при взаимодействии статинов с иммуносупрессантами. Выводы, с учетом крайней ограниченности клинических исследований в этой сфере, в основной своей массе, основаны на взаимодействии статинов с циклоспином, предполагая схожесть биохимических путей биотрансформации с другими иммуносупрессантами, в отношении которых происходит экстраполяция данных [34].

Противоречивы также и действующие клинические рекомендации, регламентирующие в какой-то степени использование статинов у пациентов, являющихся реципиентами печени и других солидных органов. Так, в рекомендациях по долгосрочному ведению пациентов после успешной ТП Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) и Американского общества трансплантологов (American Society of Transplantation, AST) 2012г (наиболее актуальный документ данных ассоциаций) говорится о важности использования статинов при коррекции ДЛП у реципиентов ПТ и предупреждается о возможности неблагоприятного взаимодействия с иммуносупрессантами, однако отсутствуют рекомендации в отношении предпочтительного выбора статинов [35]. В рекомендациях Европейской ассоциации по исследованию печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2016г наиболее предпочтительными статинами у реципиентов ПТ указаны флувастатин и правастатин [36]. В клинических рекомендациях "Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени", разработанных Российским трансплантологическим обществом и утвержденных Минздравом России в 2020г, отражена высокая распространенность

ДЛП у реципиентов ПТ и возможность назначения статинов при неэффективности диеты, без указания особенностей межлекарственного взаимодействия и предпочтительных вариантов статинотерапии¹. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА) 2016г, в сочетании с иммуносупрессантами возможно назначение флувастатина (с ограничением дозы до 40 мг), в меньшей степени — правастатина (с ограничением дозы до 40 мг), розувастатина (с ограничением дозы до 5 мг) и аторвастатина (с ограничением дозы до 10 мг). Опасными считаются комбинации с ловастатином, питавастатином и симвастатином [34]. Достаточно спорным является добавление питавастатина в этот список с учетом того, что проникновение питавастатина в гепатоцит (как и других статинов) происходит посредством полипептида-переносчика OATP1B1, а дальнейший метаболизм осуществляется через ферментные системы, не пересекающиеся с иммуносупрессантами: CYP2C9 и CYP2C8³. В рекомендациях Европейского Общества Атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) 2019г питавастатин был указан как статин, метаболизирующийся изоферментами CYP2C9, CYP2C8 и имеющий меньший риск лекарственного взаимодействия с иммуносупрессантами [28]. Согласно инструкции к питавастатину, противопоказанием к его назначению является одновременный прием с циклоспорином, но не с другими иммуносупрессантами³.

Таким образом, особенности межлекарственного взаимодействия накладывают ограничения при выборе первой линии ГЛТ, статинов, у пациентов после ТП. Формально во всех имеющихся терапевтических дозах могут быть использованы только правастатин и флувастатин, однако указанные препараты относятся к категории низко- и среднеинтенсивной статинотерапии [28]. Ситуацию усложняет и крайне ограниченная лекарственная доступность правастатина и флувастатина на территории России. Использование розувастатина и аторвастатина сопряжено с большим риском неблагоприятного взаимодействия с иммуносупрессантами, при этом ограничено низкими дозами, также соответствующими статинотерапии средней интенсивности. Но и в невысоких дозах розувастатин и аторвастатин могут вызывать побочные эффекты у реципиентов ПТ. Примером тому может служить клинический случай, описанный в 2021г: тяжелый рабдомиолиз у реципиента ПТ на фоне терапии циклоспорином и аторвастатином 10 мг/сут. [37].

Эзетимиб

Эзетимиб — ингибитор абсорбции ХС в кишечнике, позволяющий снижать уровень ХС ЛНП на

15–22%. Эзетимиб, как и статины, позволяет снижать ССР, но в меньшей степени, чем статины, поэтому является второй линией ГЛТ². Схожий эффект эзетимиба на ХС ЛНП отмечен и у пациентов после ТП. В некоторых случаях совместное применение эзетимиба и циклоспорина приводило к увеличению концентрации циклоспорина на 15% и увеличению концентрации эзетимиба от 5 до 12%. Механизм такого взаимодействия до конца не ясен. Основная гипотеза, объясняющая такое взаимодействие заключается в способности циклоспорина индуцировать образование, в процессе метаболизма эзетимиба, его более активного метаболита — эзетимиба-глюкуронида [38]. Несмотря на подобный эффект, в ряде исследований не было отмечено значимого негативного воздействия со стороны сочетанного приема эзетимиба и иммуносупрессантов [25].

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9)

Ингибиторы PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб) являются наиболее современной группой гипополипидемических препаратов и представляют собой полностью человеческие моноклональные антитела, ингибирующие PCSK9. Моноклональные антитела с высокой степенью аффинности взаимодействуют с PCSK9 и ингибируют ее связывание с ЛНП-рецепторами на поверхности печени, предотвращая их деградацию. Таким образом, опосредованно повышается экспрессия ЛНП-рецепторов на поверхности печеночных клеток, что сопровождается снижением уровня ХС ЛНП в крови на 50%. Алирокумаб и эволокумаб снижают риск развития крупных сердечно-сосудистых событий на 15%². Для моноклональных антител характерна метаболическая нейтральность, в связи с чем не предполагается пересечение метаболизма ингибиторов PCSK9 и иммуносупрессантов [25, 39]. Данная метаболическая нейтральность делает ингибиторы PCSK9 весьма привлекательными для коррекции ДЛП у пациентов, перенесших ТП, в особенности у пациентов, получающих многокомпонентную иммуносупрессивную терапию. Исследований, оценивающих эффективность и переносимость ингибиторов PCSK9 именно у реципиентов ПТ, в литературе найти не удалось. Метаанализ 6 исследований с участием 97 пациентов, перенесших трансплантацию сердца, со средним периодом наблюдения 13 (3–21) мес., продемонстрировал, что терапия ингибиторами PCSK9 позволила снизить уровень ХС ЛНП на 82,61 мг/дл по сравнению с исходным уровнем, при этом не было зарегистрировано ни одного побочного явления, связанного с приемом ингибиторов PCSK9 [40].

Следует учитывать возможность того, что ингибиторы PCSK9 теоретически могут вызывать иммуноинтерферирующий эффект у пациентов,

³ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (10 декабря 2023г).

перенесших трансплантацию, особенно с учетом причин, приведших к отмене бокоцизумаба [41]. Однако следует учитывать, что другие типы моноклональных антител с иммуносупрессивным действием уже успешно применяются у реципиентов трансплантатов, и в настоящее время иммуноинтерферирующего действия у человеческих моноклональных антител, алирокумаба и эволокумаба, не выявлено [42]. Для подтверждения этих результатов необходимы дополнительные исследования на более крупных когортах.

Недавно зарегистрированный в России новый представитель ингибиторов PCSK9, инклисиран, который, являясь малой интерферирующей рибонуклеиновой кислотой, ингибирует трансляцию белка PCSK9, еще недостаточно изучен с позиции влияния препарата на ССР 2, в связи с чем в данной статье не рассматривается.

Фибраты

Фибраты, активируя α -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, являются препаратами выбора при лечении ДЛП, сопровождающихся гипертриглицеридемией, и в ряде случаев, при отсутствии другой альтернативы, могут рассматриваться как опция для снижения уровня ХС ЛНП [25]². Фибраты являются слабыми индукторами изофермента CYP3A4. На фоне применения фибратов описаны случаи значительного снижения концентрации циклоспорина (18-27%) и эверолимуса (до 58%) [43]. Из-за вероятности миопатии необходимо крайне осторожно подходить к совместному использованию фибратов и статинов у пациентов после ТП.

Литература/References

1. Voskanyan SE, Syutkin VE, Sushkov AI, et al. Extrahepatic causes of morbidity and mortality of liver recipients in the long-term posttransplantation period. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health). 2023;13(4):134-44. (In Russ.) Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И. и др. Внепечёчные причины заболеваемости и смертности реципиентов печени в отдалённом посттрансплантационном периоде. Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". Реабилитация, Врач и Здоровье. 2023;13(4):134-44. doi:10.20340/vmi-rvz.2023.4.TX.1
2. De Luca L, Kalafateli M, Bianchi S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors. Liver Int. 2019;39(8):1557-65. doi:10.1111/liv.14185.
3. Agostini C, Buccianti S, Risaliti M, et al. Complications in Post-Liver Transplant Patients. J Clin Med. 2023;12(19):6173. doi:10.3390/jcm12196173.
4. Tsai HI, Liu FC, Lee CW, et al. Cardiovascular disease risk in patients receiving organ transplantation: a national cohort study. Transpl Int. 2017;30(11):1161-71. doi:10.1111/tri.13010.
5. Dutkowski P, De Rougemont O, Müllhaupt B, et al. Current and future trends in liver transplantation in Europe. Gastroenterology. 2010;138(3):802-9.e1-4. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.030.
6. Becchetti C, Dirchwolf M, Banz V, et al. Medical management of metabolic and cardiovascular complications after liver transplantation. World J Gastroenterol. 2020;26(18):2138-54. doi:10.3748/wjg.v26.i18.2138.
7. Nagai S, Collins K, Chau LC, et al. Increased risk of death in first year after liver transplantation among patients with nonalcoholic steatohepatitis vs liver disease of other etiologies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(13):2759-68.e5. doi:10.1016/j.cgh.2019.04.033.
8. Gitto S, Villa E. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome after Liver Transplant. Int J Mol Sci. 2016;17(4):490. doi:10.3390/ijms17040490.
9. Roussel JC, Baron O, Périgaud C, et al. Outcome of heart transplants 15 to 20 years ago: graft survival, post-transplant morbidity, and risk factors for mortality. J Heart Lung Transplant. 2008;27(5):486-93. doi:10.1016/j.healun.2008.01.019.
10. Gojowy D, Urbaniec-Stompór J, Adamusik J, et al. Lipid disorders before and after successful liver transplantation. Acta Biochim Pol. 2023;70(4):823-828. doi:10.18388/abp.2020.6629.
11. Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH. Lipids in liver transplant recipients. World J Gastroenterol. 2016;22(12):3315-24. doi:10.3748/wjg.v22.i12.3315.
12. Syed T, Siddiqui MS. Atherogenic Dyslipidemia After Liver Transplantation: Mechanisms and Clinical Implications. Liver Transpl. 2021;27(9):1326-33. doi:10.1002/lt.26069.
13. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence

Заключение

Улучшение выживаемости реципиентов ПТ привело к изменению структуры смертности в отдалённом посттрансплантационном периоде: лидирующие позиции стали занимать сердечно-сосудистые события, развивающиеся во многом как результат метаболических нарушений, в частности ДЛП. В результате повысилась актуальность ГЛТ для профилактики сердечно-сосудистых событий у реципиентов ПТ. Лечение нарушений липидного обмена после ТП заключается в изменении образа жизни, изменении дозы или типа иммуносупрессантов и использовании медикаментозной ГЛТ. При выборе гиполипидемических препаратов необходимо учитывать лекарственные взаимодействия между гиполипидемическими лекарственными средствами и иммуносупрессантами, которые могут привести к тяжелым побочным эффектам, в частности миопатии и рабдомиолизу. Несмотря на ограничения со стороны применения большинства статинов, остается большой потенциал для расширения возможностей ГЛТ у реципиентов ПТ. Окно возможностей связано с применением эзетимиба, имеющего потенциально благоприятный профиль переносимости при сочетании с иммуносупрессантами, питаватастина, метаболизирующегося через изоферменты цитохрома P-450, не вовлеченные в метаболизм иммуносупрессантов, и метаболически нейтральных ингибиторов PCSK9.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- and management. *Liver Int.* 2010;30(7):948-57. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02274.x.
14. Plotogea O, Ilie M, Sandru V, et al. Cardiovascular and Metabolic Consequences of Liver Transplantation: A Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):489. doi:10.3390/medicina55080489.
15. Chhatrala R, Siddiqui MB, Stravitz RT, et al. Evolution of serum atherogenic risk in liver transplant recipients: Role of lipoproteins and metabolic and inflammatory markers. *Liver Transpl.* 2015;21(5): 623-30. doi:10.1002/lt.24100.
16. Idowu MO, Chhatrala R, Siddiqui MB, et al. De novo hepatic steatosis drives atherogenic risk in liver transplantation recipients. *Liver Transpl.* 2015;21(11):1395-402. doi:10.1002/lt.24223.
17. Siddiqui MB, Arshad T, Patel S, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Cardiovascular Events in Liver Transplant Recipients. *Hepatology*. 2019;70(1):98-107. doi:10.1002/hep.30518.
18. Opałka B, Żołnierczuk M, Grabowska M. Immunosuppressive Agents-Effects on the Cardiovascular System and Selected Metabolic Aspects: A Review. *J Clin Med*. 2023;12(21):6935. doi:10.3390/jcm12216935.
19. Galvin Z, Rajakumar R, Chen E, et al. Predictors of De novo Non-alcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation and Associated Fibrosis. *Liver Transpl.* 2019;25(1):56-67. doi:10.1002/lt.25338.
20. Dashti-Khavidaki S, Saidi R, Lu H. Current status of glucocorticoid usage in solid organ transplantation. *World J Transplant*. 2021; 11(11):443-65. doi:10.5500/wjt.v11.i11.443.
21. Kockx M, Glaros E, Leung B, et al. Low-Density Lipoprotein Receptor-Dependent and Low-Density Lipoprotein Receptor-Independent Mechanisms of Cyclosporin A-Induced Dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(7):1338-49. doi:10.1161/ATVBAHA.115.307030.
22. Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant*. 2016; 6(1):125-34. doi:10.5500/wjt.v6.i1.125.
23. Iannuzzo G, Cuomo G, Di Lorenzo A, et al. Dyslipidemia in Transplant Patients: Which Therapy? *J Clin Med*. 2022; 11(14):4080. doi:10.3390/jcm11144080.
24. Jurewicz WA. Immunological and nonimmunological risk factors with tacrolimus and Neoral in renal transplant recipients: an interim report. *Transplant Proc*. 1999;31(7A):64S-66S. doi:10.1016/s0041-1345(99)00798-8.
25. Warden BA, Duell PB. Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients. *J Clin Lipidol*. 2019;13(2):231-45. doi:10.1016/j.jacl.2019.01.011.
26. Kurdi A, Martinet W, De Meyer GRY. mTOR Inhibition and Cardiovascular Diseases: Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 1):S44-S46. doi:10.1097/TP.0000000000001693.
27. Holdaas H, Potena L, Saliba F. mTOR inhibitors and dyslipidemia in transplant recipients: a cause for concern? *Transplant Rev (Orlando)*. 2015;29(2):93-102. doi:10.1016/j.trre.2014.08.003.
28. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
29. Patel SS, Rodriguez VA, Siddiqui MB, et al. The Impact of Coronary Artery Disease and Statins on Survival After Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2019;25(10):1514-23. doi:10.1002/lt.25613.
30. Sychev DA, Otdelenov VA, Denisenko NP, et al. The study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypharmacy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;(2):4-11. (In Russ.) Сычёв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П. и др. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;(2):4-11.
31. Wanitchanont A, Somporn P, Vadcharavivad S, et al. Effects of atorvastatin on the pharmacokinetics of everolimus among kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014;46(2):418-21. doi:10.1016/j.transproceed.2013.
32. Hu M, Tomlinson B. Evaluation of the pharmacokinetics and drug interactions of the two recently developed statins, rosuvastatin and pitavastatin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(1):51-65. doi:10.1517/17425255.2014.851667.
33. Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47(7):463-74. doi:10.2165/00003088-200847070-00003.
34. Wiggins BS, Saseen JJ, Pagell RL, et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468-95. doi:10.1161/CIR.0000000000000456.
35. 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(1):3-26. doi:10.1002/lt.23566.
36. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433-85. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.006.
37. Shabunin AV, Loginov SP, Drozdov PA, et al. A case of rhabdomyolysis after atorvastatin therapy of a liver transplant recipient receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(2):158-64. (In Russ.) Шабунин А.В., Логинов С.П., Дроздов П.А. и др. Случай рабдомиолиза после назначения аторвастатина реципиенту печеночного трансплантата, находящемуся на иммуносупрессивной терапии циклоспорином. *Трансплантология*. 2021;13(2):158-64. doi:10.23873/2074-0506-2021-13-2-158-164.
38. Koshman SL, Lalonde LD, Burton I, et al. Supratherapeutic response to ezetimibe administered with cyclosporine. *Ann Pharmacother*. 2005;39(9):1561-5. doi:10.1345/aph.1G015.
39. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576-88. doi:10.1002/psp4.12224.
40. Jennings DL, Sultan L, Mingov J, et al. PCSK9 inhibitors safely and effectively lower LDL after heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2023;28(1):149-56. doi:10.1007/s10741-022-10255-5.
41. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al. SPIRE Investigators. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1517-26. doi:10.1056/NEJMoa1614062.
42. Cuomo G, Cioffi G, Di Lorenzo A, et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors Use for Atherogenic Dyslipidemia in Solid Organ Transplant Patients. *J Clin Med*. 2022; 11(11):3247. doi:10.3390/jcm11113247.
43. Mir O, Poinsignon V, Arnedos M, et al. Pharmacokinetic interaction involving fenofibrate and everolimus. *Ann Oncol*. 2015; 26(1):248-9. doi:10.1093/annonc/mdl492.