DOI: 10.18087/cardio.2611

Космачева Е. Д.[1,2], Бабич А. Э.[1,2]
[1] – ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4,
[2] – ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

Липидный спектр и функция почек до и после трансплантации печени

Ключевые слова: трансплантация печени, дислипидемия, статины, скорость клубочковой фильтрации, креатинин, хроническая болезнь почек

Ссылка для цитирования: Космачева Е. Д., Бабич А. Э. Липидный спектр и функция почек до и после трансплантации печени. Кардиология. 2019;59(6S):17–23

Резюме

Актуальность. У пациентов после трансплантации печени смерть от сердечно-сосудистых осложнений занимает третье место после отторжения донорского органа и инфекций. Важнейшими факторами развития сердечно-сосудистых заболеваний являются дислипидемия и нарушение функции почек. *Цель.* Изучение липидного спектра и функции почек у реципиентов печени в реальной клинической практике и соответствия их коррекции актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемий и хронической болезни почек (ХБП). *Материалы и методы.* Проведен ретроспективный анализ липидного спектра и функции почек у пациентов, оперированных в ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского» г. Краснодара. Анализируются липидограмма, уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов до трансплантации печени, а также спустя три года после операции. СКФ рассчитывали с использованием формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). *Результаты.* У реципиентов печени имеет место более высокое значение общего ХС по сравнению с исходным до операции – на 31% (p<0,01). Уровень ХС до трансплантации был повышен у 13,7% (p<0,01) пациентов, ТГ – у 12,3% (p<0,01). Через 3 года после трансплантации повышение уровня ХС зарегистрировано у 42,6% (p<0,01) и ТГ – у 37,9% больных (p<0,01). Через 3 года наблюдалось снижение СКФ в сравнении с исходным значением на 22,6% (p<0,001). Верификация ХБП и назначение статинов у пациентов проводились в единичных случаях. Уровни общего ХС и ТГ через 3 года после трансплантации печени имели обратную корреляционную связь со СКФ (r=–0,42; p<0,01 и r=–0,36; p<0,05). *Заключение.* В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов печени ухудшается липидный обмен и снижается СКФ. Дислипидемия тесно связана с прогрессированием нарушения функции почек у реципиентов печени, установлена обратная корреляция между СКФ и повышением уровня ХС и ТГ. Необходимо повысить внимание врачей к своевременной коррекции нарушения липидного обмена и выявления начальных проявлений почечной дисфункции.

Kosmacheva E. D.[1,2], Babich A. E.[1,2]
[1] – Kuban State Medical University, Sedina st. 4, Krasnodar, Russia 350063,
[2] – State Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Clinical Hospital №1 n.a. professor S. V. Ochapovskiy” of Ministry of Health of Krasnodar Region, 1 May st. 167, Krasnodar, Russia 350086

Lipid spectrum and function of kidneys before and after liver transplantation

Keywords: liver transplantation, dyslipidemia, statins, glomerular filtration rate, creatinine, chronic kidney disease

For citation: Kosmacheva E. D., Babich A. E. Lipid spectrum and function of kidneys before and after liver transplantation. Kardiologiia. 2019;59(6S):17–23

Summary

Background. In patients after liver transplantation cardiovascular complications is the third main reason of death after allograft failure and infections. The most important factors in the development of cardiovascular diseases are dyslipidemia and impaired renal function. *The aim* of the study was to investigate the lipid spectrum and renal function in liver recipients in real clinical practice and the correspondence of their correction to current clinical recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and chronic kidney disease (CKD). *Methods.* A retrospective analysis of lipid spectrum and renal function in patients who underwent OLT in Research Institute – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar was performed. The level of creatinine, GFR and lipid spectrum was studied before and 36 months after liver transplantation. The GFR was calculated using the formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Statistical analysis of the study results was made using the program Statistica 10. *Results.* Liver recipients have a significantly higher total cholesterol by 31.0% (p<0.01) in comparison with the baseline before surgery. Total cholesterol was increased in 13.7% (p<0.01), triglycerides in 12.3% (p<0.01) before transplantation. Three years after transplantation, the increasion in cholesterol was registered in 42.6% (p<0.01) and triglycerides in 37.9% (p <0.01), respectively. 3 years after transplantation reduction of GFR was observed

in comparison with the baseline by 22.6% (p=0.00006). Verification of chronic kidney disease and statin administration in patients were carried out in some cases. The levels of total cholesterol and triglycerides had a reliable inverse correlation with GFR (r = -0.42; p<0.01 and r = -0.36; p<0.05). *Conclusions*. In the long-term postoperative period there was an impaired lipid metabolism and decreased level of GFR. Dyslipidemia was closely related to the progression of renal dysfunction in liver recipients, an inverse correlation was established between the glomerular filtration rate and the increasion in cholesterol and triglyceride levels. It is necessary to increase the attention of physicians with regard to timely correction of lipid metabolism disorders and detection of initial manifestations of renal dysfunction.

Information about the corresponding author: Babich A.E., e-mail: anna-babich1@yandex.ru

Сердечно-сосудистая заболеваемость является третьей по частоте причиной поздней смертности у больных после трансплантации печени [1, 2]. Требуется тщательное выявление и коррекция ФР ССЗ у реципиентов, т. к. через 10 лет после трансплантации 25% пациентов имеют серьезные сердечно-сосудистые осложнения, несмотря на тщательное кардиологическое обследование больных до трансплантации, в частности, невключение в лист ожидания больных со значимой сердечно-сосудистой патологией сердца и сосудов [3].

Общеизвестно, что патология липидного обмена и нарушение функции почек – это важнейшие факторы развития сердечно-сосудистых осложнений [4–8]. Для пациентов с терминальными стадиями хронической печеночной недостаточности не характерно повышение уровней ХС и ТГ. Более того, наблюдается уменьшение уровня ХС вследствие снижения синтетической функции печени [9–14]. После трансплантации донорской печени в быстром нарастании риска сердечно-сосудистой патологии значимую роль эксперты отводят снижению функции почек реципиентов и пострансплантационной дислипидемии, которые ускоряют развитие атеросклероза и, как следствие, кардиоваскулярных осложнений [15–17]. Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает в реальной клинической практике недостаточную активность верификации и лечения как нарушений липидного обмена, так и почечной дисфункции у различных когорт пациентов [14, 18–21].

Целью исследования явилось изучение липидного спектра и функции почек у реципиентов печени в реальной клинической практике и соответствия их коррекции актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемий и хронической болезни почек (ХБП).

Материалы и методы

В исследование включены 89 реципиентов печени, которым проведена ортотопическая трансплантация печени в ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского» г. Краснодара. Проведен ретроспективный анализ липидного спектра и функции почек. Выкопировка данных осуществлялась из первичной медицинской документации (медицинская карта амбулаторного больного [форма №025/у-87], медицинская карта стационарного пациента [история болезни, форма №003/у-80]). В статье анализируются липидограмма, уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов до трансплантации печени и спустя три года после операции. СКФ рассчитывали с использованием формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Результаты исследования обработаны непараметрическими методами статистического анализа с применением критерия Манна–Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для зависимых групп. Различия считали достоверными при уровне значимости p<0,05. Переменные, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее ± стандартное отклонение (M±SD). При сравнении двух независимых выборок, имеющих нормальное распределение, применялся непарный критерий Стьюдента с учетом равности дисперсий. Для попарного межгруппового сравнения двух выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, применялись критерии Манна–Уитни (несвязанные выборки).

Результаты

Средний возраст исследуемых составил 49,6±9,8 лет, распределение по полу: 47 (52,8%) мужчин и 42 (47,2%) женщины. Главными причинами терминальной печеночной недостаточности, приведшими к трансплантации, были вирусный гепатит (56,2%), первичный билиарный цирроз печени (11,2%), аутоиммунный и токсический гепатит (6,7%).

Уровень общего ХС до операции составлял 3,82±0,7 ммоль/л, ЛПНП – 2,43±0,4 ммоль/л, ЛПВП – 1,08±0,3 ммоль/л; ТГ 1,0±0,3 ммоль/л, через три года после трансплантации 5,01±1,2, 2,99±0,8, 1,36±0,4, 1,72±0,7 ммоль/л соответственно.

Таким образом, у реципиентов печени через 3 года имеет место достоверно более высокое значение общего ХС (рис. 1) по сравнению с исходным до операции – на 31,0% (p<0,01).

До трансплантации уровни ХС и ТГ превышали нормальные значения локальной лаборатории (5,19 ммоль/л и 1,69 ммоль/л соответственно) повышены практически у каждого десятого пациента (13,7 и 12,3% соответственно). Через 3 года после трансплантации повышение ХС зарегистрировано у 42,6% (p<0,01) и ТГв – у 37,9% (p<0,01) пациентов.

Через 3 года после трансплантации печени уровень ЛПНП повысился на 23% (p=0,038), ТГ – на 59,2% (p<0,01). В единичных случаях назначена гиполипидемическая терапия. Уровень липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда (ЛПОНП = общий ХС – (ЛПВП + ЛПНП)). Исходно до операции уровень ЛПОНП составил 0,41 ммоль/л, через 3 года 0,63 ммоль/л (p<0,01).

Несмотря на тенденцию к более высоким значениям ЛПВП (на 26,2%) через 3 года после операции, достоверных различий показателей выявлено не было (p=0,72).

До трансплантации печени уровень креатинина в сыворотке крови составлял 82,9±19,8 ммоль/л (рис. 2), через 3 года зарегистрировано увеличение уровня креатинина на 26,0% (p=0,0005).

Только в единичных случаях в историях болезни имеется расчет СКФ, с последующими необходимыми анализами для верификации ХБП и уточнения ее этиологии. Однако регулярность анализа креатинина сыворотки крови позволила ретроспективно рассчитать СКФ реципиентов. Через 3 года СКФ снизилась в сравнении с исходной на 22,6% (p=0,00006). Уровни общего ХС и ТГ имели через 3 года достоверную обратную корреляционную связь со СКФ (r= -0,42, p<0,01 и r= -0,36, p<0,05).

Рисунок 1. Динамика липидного спектра до и после трансплантации печени

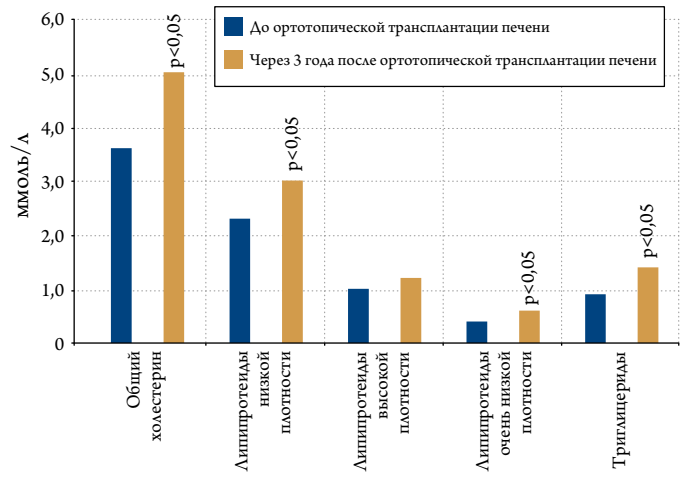
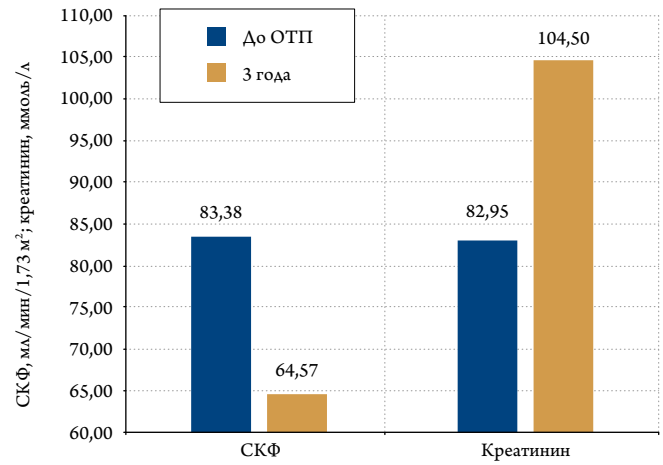


Рисунок 2. Уровень креатинина в плазме крови скорости клубочковой фильтрации до и через 3 года после трансплантации печени



Обсуждение

Причины смерти реципиентов печени и потери трансплантата варьируют в зависимости от времени, прошедшего после операции. Большинство смертей приходится на ранний пострансплантационный период. Инфекции, внутри- и периоперационные хирургические осложнения составляют почти 60% причин смертей или потери трансплантата в первый постоперативный год, тогда как ССЗ являются основными причинами смерти в отдаленном пострансплантационном периоде [17, 22].

Данные литературных источников и рекомендательные документы свидетельствуют о том, что иммуносупрессивные препараты, применяющиеся для профилактики отторжения донорского органа, вызывают нарушения липидного спектра, обостряя как ранее существовавшие метаболические нарушения, так и вызывая новые случаи дислипидемии, диабета и ожирения [15, 23–25]. Нивелировать агрессивность течения атеросклероза нельзя, не воздействуя на основное патогенетическое звено – дислипидемию. Анализ данных пациентов, прооперированных в нашем стационаре, свидетельствует о развитии нарушений липидного обмена de novo: почти в 3 раза увеличилось число пациентов с дислипидемией спустя 3 года после операции. Результаты исследований ряда авторов также фиксируют нарушения липидного обмена у реципиентов печени. Так, в работе Hélem de Sena RibeiRo, Lucilene Rezende anaStácio с соавт. [26] 136 реципиентов печени (средний возраст 52,2±13 лет) обследованы на предмет наличия дислипидемии так же, как в нашем исследовании, через 3 года. Наличие, по крайней мере, одного типа дислипидемии наблюдалось у 68,1% пациентов, в частности, уровень общего ХС увеличивается у 16,2% пациентов, ТГ в 32,4% случаев. В зарубежной литературе указывается на наличие дислипидемий у 66–85% реципиентов печени [12, 27, 28].

Термином дислипидемия, как известно, обозначают самые разные состояния, связанные не только с повышением уровня общего ХС или ЛПНП, но и со снижением содержания антиатерогенной фракции – ЛПВП. В нашем исследовании у реципиентов печени наряду с повышением ЛПНП наблюдалась тенденция к повышению ЛПВП. С одной стороны, это можно расценивать как позитивный фактор, связанный с адекватным функционированием трансплантата печени, синтезирующего ЛПВП. С другой стороны, необходимо учитывать, что рядом авторов доказана неоднородность различных ЛПВП, возможность

нарушения их способности акцептировать ХС из макрофагов [29]. Поэтому в дальнейшем для формирования окончательных выводов необходимо проводить изучение функциональности ЛПВП у реципиентов печени.

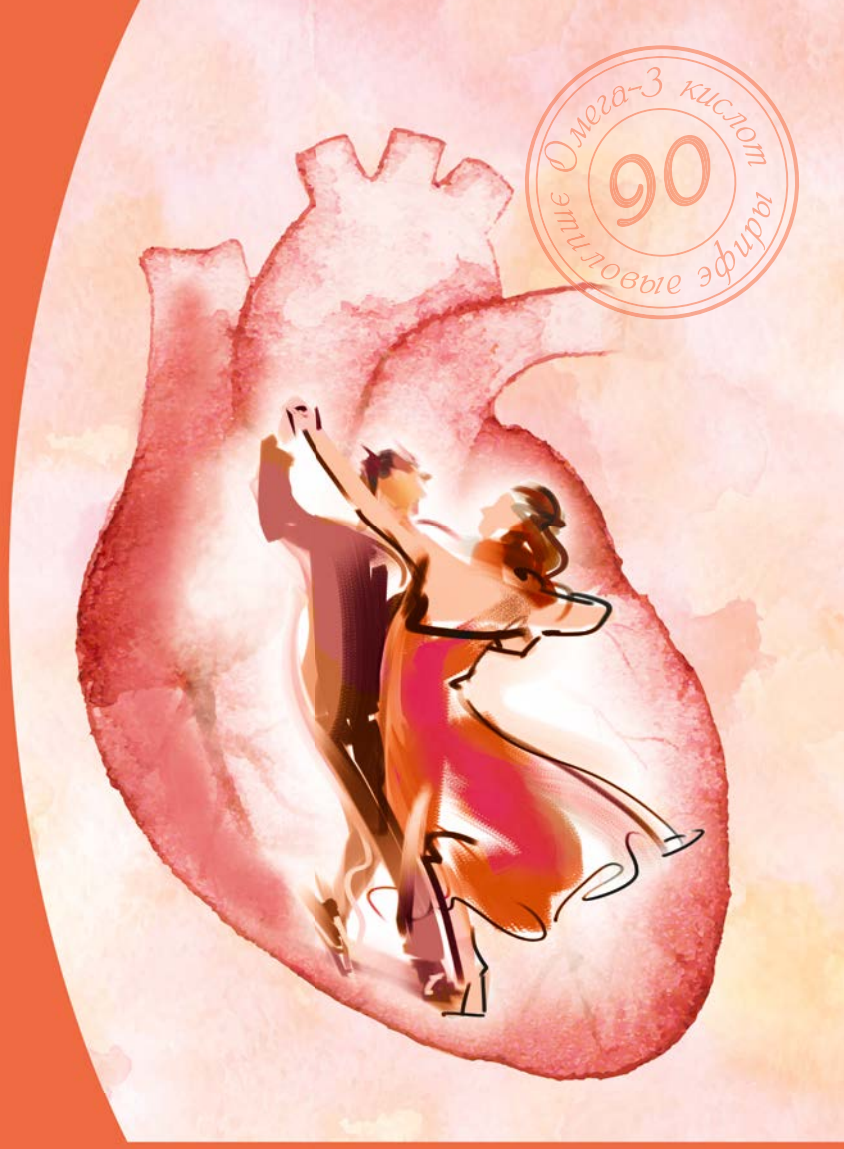
Аналогично результатам различных трансплантационных центров [30, 31], в нашем исследовании доказано существенное увеличение уровня ТГ в отдаленном посттрансплантационном периоде. Сообщалось, что распространенность высоких уровней ТГ составляет от 45 до 49,7% у пациентов, перенесших трансплантацию печени [27, 32, 33]. Одной из вторичных причин гиперТГ признана ХБП [34]. Снижение функции почек влияет на инсулинорезистентность [35], что усиливает продукцию ЛПОНП в печени с дальнейшим каскадом реакций, приводящих к гиперТГ уже на ранних стадиях ХБП [36, 37]. Наличие обратной корреляционной связи СКФ и уровня ТГ в нашей работе свидетельствует в пользу наличия этого патогенетического звена и у реципиентов печени. Более того, ЛПОНП в данном исследовании также существенно повышены (на 55%) в сравнении с дотрансплантационным периодом, что может быть обусловлено как прямым ятрогенным влиянием иммуносупрессантов на липидный обмен, так и опосредованным через ухудшение функции почек. По данным зарубежных регистров, большинство пациентов уже через шесть месяцев после трансплантации печени имеют de novo нарушения функции почек. У 30–80% пациентов развивается ХБП 3–4-й стадии с риском развития терминальной почечной недостаточности, требующей диализа или даже трансплантации почек у 5–9% реципиентов печени в течение первых 10 лет после операции [16, 38]. На основании наших данных мы не можем судить о частоте возникновения ХБП в изучаемой группе пациентов, т.к. исследование имело определенные ограничения. Во-первых, оно носило ретроспективный характер; во-вторых, у большинства реципиентов в медицинской документации отсутствовало подтверждение снижения СКФ в течение 3 месяцев и целенаправленного поиска альбуминурии, что не позволяет нам ретроспективно диагностировать ХБП в соответствии с современными критериями [5]. В то же время регулярность назначения врачами исследования уровня креатинина позволила сделать заключение о его достоверном повышении в отдаленном послеоперационном периоде, а также рассчитать СКФ и доказать существенное снижение этого показателя в целом в исследуемой группе. Кроме того, на изученной когорте пациентов показана сопряженность нарушения липидного спектра и функции почек. Уровни общего ХС и ТГ имели обратную корреляционную связь со СКФ. Гиперлипидемия может реализовать свое влияние на прогрессирование почечного повреждения за счет развития интраренального атеросклероза, а также через токсическое влияние липидов на структуры нефрона [30, 31, 39–41]. Помимо этого, дислипидемия является фактором, повреждающим эндотелий капилляров клубочков с дальнейшим отложением липидов в мезангиальных клетках, которые связывают и окисляют ЛПНП. В результате этих процессов инициируются избыточная пролиферация мезангия и развитие гломерулосклероза [42, 43]. Не только нарушение липидного обмена провоцирует дисфункцию почек, но и ХБП приводит к дислипидемии, что показано в отношении различных заболеваний почек. Альбуминурия является фактором, инициирующим чрезмерный синтез липопротеидов в печени, тем самым нарушая цикл синтеза липидов. Таким образом, гиперлипидемия является результатом компенсаторного синтеза липопротеидов печени в ответ на экскрецию альбумина с мочой и способствует прогрессированию атеросклероза и гломерулосклероза [44].

С практической точки зрения крайне важно, что оба процесса, как нарушение липидного обмена, так и снижение СКФ, являются детерминирующими в развитии сердечно-сосудистой патологии. К реципиентам печени применимы современные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХБП [5] и нарушению липидного обмена [7]. ХС включен в качестве независимого ФР в шкалу SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), разработанную для оценки риска смертельного ССЗ в течение 10 лет, по ее результатам принимается решение о назначении пациенту статинов. Важно отметить, что все пациенты с ХБП, согласно современным рекомендательным документам, относятся к категории высокого/очень высокого риска. При установлении диагноза ХБП требуется назначение статинов. Целевой уровень ЛПНП определяется значениями СКФ. Так, для пациентов очень высокого риска (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) целевой уровень ЛПНП <1,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ЛПНП 1,5–3,5 ммоль/л. Для пациентов высокого риска (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2) целевой уровень ЛПНП <2,5 ммоль/л или его снижение, как минимум, на 50%, если уровень ЛПНП 2,5–5,0 ммоль/л.

Кроме того, в соответствии с рекомендательными документами Российского трансплантологического общества [15] распространенной тактикой при ХБП является уменьшение доз или полная отмена ингибиторов кальциневрина через несколько месяцев или лет после операции, что может быть осуществлено только специалистами центра трансплантации. В этом случае основным иммунодепрессантом может стать эверолимус, часто в комбинации с микофенолатами. Для некоторых, очень немногих пациентов, на отдаленных сроках после трансплантации печени возможна полная отмена иммуносупрессии, что определяется только экспертами по четким критериям и требует пристального контроля [15].

С учетом известных данных о почти трехкратном увеличении риска сердечно-сосудистой смерти у реципиентов печени по сравнению с общей популяцией [45], крайне важно соблюдать принципы коррекции липидного обмена у этой категории больных. Липидмодифицирующая терапия у больных ХБП на сегодняшний день является важней-

Abbott



- Способствует восстановлению клеток сердца*, 1, 2
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%*, 3
- Хорошо переносится при длительной терапии*, 4, 5

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА[5]

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. Фармакологические свойства*. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % ([2-26] p=0,0226) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижался на 20 % ([5-32] p=0,0082). Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % (p=0,041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8 % (p=0,009), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % (p=0,013). Показания к применению. Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). С осторожностью. Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Побочное действие*: Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. Особые указания*. Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую ислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоксана А2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа 1) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*. Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту.*Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 06.02.2019 на основании ИМП от 30.01.2019.

1. Willson Trang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Omacor (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchioli R el al, Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infraction, Circulation 2002;105:1897-1903. 4. GISSI-HF investigators, Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 30.01.2019. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лабораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

RUOMA190329s от 20.03.2019

шим элементом нефропротективной стратегии, призванной предупреждать и замедлять прогрессирование нефросклероза. Кроме того, в последние годы появилась устойчивая тенденция в трансплантологии к расширению возрастных критериев включения пациентов в лист ожидания трансплантации, что неминуемо повысит риски послеоперационной дислипидемии и почечной дисфункции, в связи с чем необходимо повысить информированность врачей о регулярной оценке как липидного спектра и функции почек, так и назначения гиполипидемических препаратов в соответствии с актуальными рекомендательными документами.

Выводы

1. В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов печени ухудшается липидный обмен за счет повышения уровней общего ХС, ЛПНП, ЛПОНП и ТГ.
2. У реципиентов печени в отдаленном послеоперационном периоде увеличивается уровень креатинина сыворотки крови и снижается СКФ.
3. Дислипидемия тесно связана с прогрессированием нарушения функции почек у реципиентов печени. Установлена обратная корреляция между СКФ и уровнем ХС и ТГ.
4. Необходимо повысить внимание врачей в отношении выявления начальных проявлений нарушения липидного обмена и почечной дисфункции с дальнейшим определением риска сердечно-сосудистых осложнений и своевременной оптимизацией соответствующей терапевтической стратегии.

Исследование проводилось без спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post-Liver Transplant: Results of the NIDDK Long-Term Follow-Up Study: Long-Term Mortality Post-Liver Transplant. American Journal of Transplantation. 2010;10(6):1420–7. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x
2. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. Liver International. 2009;30(7):948–57. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02274.x
3. Ciccarelli O, Kaczmarek B, Roggen F, DeReyck C, Goffette P, Danse E et al. Long-term medical complications and quality of life in adult recipients surviving 10 years or more after liver transplantation. Acta Gastro-Enterologica Belgica. 2005; 68(3):323–30. PMID: 16268419
4. Moiseev V. S., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I.N., Villevalde S.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Russian Journal of Cardiology. 2014;19 (8):7–37. [Russian: Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевальде С.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;19(8):7-37]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
5. KGIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Nephrology and Dialysis. 2017;19(1):22–206. [Rusian: Клинические практические Рекомендации KDIGO 2012 по Диагностике и лечению хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2017;19(1):22-206]. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-1-22-206
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
7. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22]
8. Tareeva I.E., Kutyrina I.M., Nikolaev A.Yu., Lifshits N.L., Shvetsov M.Yu. The braking of chronic renal failure. Therapeutic Archive. 2000;72 (6):9–14. [Russian: Тареева И.Е., Кутырина И.М., Николаев А.Ю., Лифшиц Н.Л., Швецов М.Ю. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности. Терапевтический архив. 2000;72(6):9-14]
9. Muñoz SJ, ElGenaidi H. Cardiovascular risk factors after liver transplantation. Liver Transplantation. 2005;11(S2):S52–6. DOI: 10.1002/lt.20602
10. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. Transplantation. 1997;63(3):331–8. PMID: 9039919
11. Imagawa DK, Dawson S, Holt CD, Kirk PS, Kaldas FM, Shackleton CR et al. Hyperlipidemia after liver transplantation: natural history and treatment with the hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pravastatin. Transplantation. 1996;62(7):934–42. PMID: 8878387
12. Munoz SJ, Deems RO, Moritz MJ, Martin P, Jarrell BE, Maddrey WC. Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation. Transplantation Proceedings. 1991;23(1 Pt 2):1480–3. PMID: 1989271
13. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E 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 Transplantation. 2013;19(1):3–26. DOI: 10.1002/lt.23566
14. Martsevich S.Yu., Ivanova L.P., Lerman O.V., Lukina Yu.V., Zakharova A.V., Kiseleva N.V. The outpatient registry profile utilization for obesity patients surveying with the aim of food related and exercise related cardiovascular risk assessement. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16 (4):56–61. [Russian: Марцевич С.Ю., Иванова Л.П., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Захарова А.В., Киселева Н.В. Использование амбулаторного регистра профиль с целью анкетирования пациентов с ожирением для оценки факторов сердечно-сосудистого риска, связанных с питанием и физической активностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):56-61]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-56-61
15. All-Russian public organization of transplantologists “Russian transplantological society.” Methodical recommendation. Liver transplantation. [Russian: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Методические рекомендации. Трансплантация печени. 2016. Доступно на: http://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/MP32.PDF]
16. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW et al. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. New England Journal of Medicine. 2003;349(10):931–40. DOI: 10.1056/NEJMoa021744

17. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. Journal of Hepatology. 2016;64(2):433–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006
18. Vorobyeva M. A., Villevalde S. V., Kobalava Zh. D. Appointment of lipid-modulating therapy in hospitalized patients with ischemic stroke in real clinical practice. Eurasian Heart Journal. 2016;3:106. [Russian: Воробьева М. А., Виллевальде С. В., Кобалава Ж. Д. Назначение липидмодулирующей терапии госпитализированным пациентам с ишемическим инсультом в реальной клинической практике. Евразийский кардиологический журнал. 2016;3:106]
19. Akhmedzhanov N. M., Nebieridze D. V., Safaryan A. S., Vygodin V. A., Shuraev A. Yu., Tkacheva O. N. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11 (3):253–60. [Russian: Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С., Выгодин В. А., Шураев А. Ю., Ткачева О. Н. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):253-60]
20. Kulakov V. V., Villevalde S. V., Kobalava Zh. D. Prevalence of renal functional disorders in patients with arterial hypertension in real clinical practice. Eurasian Cardiology Journal. 2016;3:150–1. [Russian: Кулаков В. В., Виллевальде С. В., Кобалава Ж. Д. Распространенность нарушений функционального состояния почек у пациентов с артериальной гипертонией в реальной клинической практике. Евразийский кардиологический журнал. 2016;3:150-1]
21. Barysheva O. Yu., Kopyl V. E. Chronic kidney disease: prevalence, causes according to the register of the city polyclinic. CardioSomatics. 2017;8 (1):85–6. [Russian: Барышева О. Ю., Копыл В. Е. Хроническая болезнь почек: распространенность, причины по данным регистра городской поликлиники. CardioСоматика. 2017;8(1):85-6]
22. Khurmi NS, Chang Y-H, Eric Steidley D, Singer AL, Hewitt WR, Reddy KS et al. Hospitalizations for Cardiovascular Disease After Liver Transplantation in the United States: Liver Transplantation. Liver Transplantation. 2018;24 (10):1398–410. DOI: 10.1002/lt.25055
23. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009;4(2):481–508. DOI: 10.2215/CJN.04800908
24. State register of medicinal products. Tacrolimus. Registration certificate. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Такролимус. Регистрационное удостоверение. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=581dec0f-92f6-4a32-956c-8afcef5545e5&t]
25. Got'e S. V., Moysyuk Ya. G. Transplantology. Pharmacotherapy without mistakes. – M.: E-noto; 431 p. [Russian: Готье С. В., Мойсюк Я. Г. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. – М.: E-noto, 2014. – 431с]. ISBN 978-5-906033-05-6
26. Ribeiro H de S, Anastácio LR, Ferreira LG, Lagares EB, Lima AS, Correia MITD. Prevalence and factors associated with dyslipidemia after liver transplantation. Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992). 2014;60(4):365–72. PMID: 25211421
27. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, Bretó M, Carrasco D, de Juan M et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. Liver Transplantation and Surgery: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 1997;3(4):416–22. PMID: 9346772
28. Dehghani SM, Taghavi SAR, Eshraghian A, Gholami S, Imanieh MH, Bordbar MR et al. Hyperlipidemia in Iranian liver transplant recipients: prevalence and risk factors. Journal of Gastroenterology. 2007;42(9):769–74. DOI: 10.1007/s00535-007-2092-2
29. Torchovskaya T. I., Kudinov V. A., Zakharova T. S., Markin S. S. Dysfunctional High-Density Lipoproteins: Role in Atherogenesis and Potential Targets for Phospholipid Therapy. Kardiologiia. 2018;58 (3):73–83. [Russian: Торховская Т. И., Кудинов В. А., Захарова Т. С., Маркин С. С. Дисфункциональные липопротеины высокой плотности: роль в атерогенезе и потенциальные мишени для фосфолипидной терапии. Кардиология. 2018;58(3):73-83]. DOI: 10.18087/cardio.2018.3.10101
30. Romayne Kurukulasuriya L, Athappan G, Saab G, Whaley Connell A, Sowers JR. Review: HMG CoA reductase inhibitors and renoprotection: the weight of the evidence. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. 2007;1(1):49–59. DOI: 10.1177/1753944707082714
31. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and Renal Disease. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(4 suppl 2):S145–7. DOI: 10.1681/ASN.2005121320
32. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, Luesebrink R, Lemmens HP, Kratschmer B et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. Clinical Transplantation. 1997;11(1):60–5. PMID: 9067697
33. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: Prevalence and association with major vascular events. Liver Transplantation. 2007;13(8):1109–14. DOI: 10.1002/lt.21126
34. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. Atherosclerosis and dyslipidemias: modern aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment. – M.: OOO "Patis"; 140 p. [Russian: Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. – М.: ООО «ПатиСС», 2017. – 140с]. ISBN 978-5-903630-88-2
35. Mak RHK, De Fronzo RA. Glucose and Insulin Metabolism in Uremia. Nephron. 1992;61(4):377–82. DOI: 10.1159/000186953
36. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2006;290(2):F262–72. DOI: 10.1152/ajprenal.00099.2005
37. Kaysen GA. Dyslipidemia in chronic kidney disease: Causes and consequences. Kidney International. 2006;70:S55–8. DOI: 10.1038/sj.ki.5001979
38. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLTX) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. Transplantation. 2001;72(12):1934–9. PMID: 11773892
39. Gröne EF, Gröne H-J. Does hyperlipidemia injure the kidney? Nature Clinical Practice Nephrology. 2008;4(8):424–5. DOI: 10.1038/ncpneph0863
40. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. 2000;35(4 Suppl 1):S117-131. PMID: 10766010
41. Keane WF. Lipids and the kidney. Kidney International. 1994;46(3):910–20. PMID: 7996813
42. Urazlina S.E., Zhdanova T.V., Nazarov A.V., Istomina A.S. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. Ural medical journal. 2011;2 (80):124–7. [Russian: Уразлина С. Е., Жданова Т. В., Назаров А. В., Истомина А. С. Нарушения липидного обмена у больных с хронической почечной недостаточностью. Уральский медицинский журнал. 2011;2(80):124-7]
43. Keane WF, O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y. Oxidative modification of low-density lipoproteins by mesangial cells. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 1993;4(2):187–94. PMID: 8400082
44. Gröne HJ, Walli A, Gröne E, Niedmann P, Thiery J, Seidel D et al. Induction of glomerulosclerosis by dietary lipids. A functional and morphologic study in the rat. Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology. 1989;60(3):433–46. PMID: 2927082
45. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. Transplantation. 2002;73(6):901–6. PMID: 11923689

Статья поступила 09.08.18 (Received 09.08.18)