

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ЭВЕРОЛИМУСА

Безвуляк Е.И.^{1,2}, Вавилова Т.В.², Башарин В.А.¹, Куценко В.П.³, Зубкова П.Ю.².

¹ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” МО РФ,
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6;8-921-404-72-29.

²ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова”
МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2;8-921-404-72-29.

³ФГБОУ “Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет”
МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2;8-953-349-49-37.

Резюме. Для профилактики отторжения сердечного трансплантата в России одобрен ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) эверолимус. Препарат используется в иммуносупрессивной терапии благодаря антионкогенному эффекту, столь актуальному для пациентов с иммуносупрессией, и нефропротекторному действию. Эверолимус относится к препаратам “критической дозы”, т.к. обладает узким терапевтическим индексом. Небольшие изменения концентрации эверолимуса в крови могут привести к существенному снижению терапевтического эффекта, появлению побочных, или даже к развитию токсических эффектов. Поддержание оптимальной терапевтической концентрации препарата в крови является важнейшим условием длительной стабильной функции трансплантата. В связи с этим при назначении эверолимуса с целью коррекции дозы препарата должен проводиться терапевтический лекарственный мониторинг. В данной статье представлены особенности фармакокинетики эверолимуса у пациентов после трансплантации сердца, факторы, влияющие на формирование терапевтической концентрации, а также рассмотрены лабораторные методы мониторинга концентрации эверолимуса в крови.

Ключевые слова: эверолимус, терапевтический лекарственный мониторинг, трансплантация сердца.

**PHARMACOLOGY AND LABORATORY ASPECTS OF THERAPEUTIC DRUG
MONITORING EVEROLIMUS**

Bezvulyak E.I.^{1,2}, Vavilova T.V.², Basharin V.A.¹, Kutsenko V.P.³, Zubkova P.Y.².

S.M. Kirov Military Medical Academy,

St.Petersburg, Academician Lebedev street, 6; 8-921-404-72-29.

Almazov National Medical Research Centre,

St.Petersburg, Akkuratova street, 2; 8-921-404-72-29.

St.Petersburg State Pediatric Medical University,

St.Petersburg, Alexandra Matrosova street, 22; 8-953-349-49-37.

Summary. Everolimus is approved for the prevention of cardiac transplant rejection in Russia. The drug is used in immunosuppressive therapy and has an anti-oncogenic effect, which is very important for patients with suppressed immunity. Everolimus belong to the drugs of critical dose and has a narrow therapeutic index. Small changes in the concentration of everolimus in the blood can lead to a significant reduction in the therapeutic effect or the development of toxic effects. Maintaining optimal therapeutic concentration of the drug in the blood is the most important condition for long-term stable graft function. In the appointment of everolimus therapeutic drug monitoring should be carried out in order to correct the dose. This article presents the features of the pharmacokinetics of everolimus in patients after heart transplantation, the factors affecting the formation of therapeutic concentration, and laboratory methods for monitoring the concentration of everolimus in the blood.

Keywords: everolimus, therapeutic drug monitoring, heart transplantation.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно - сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По оценкам специалистов, в 2015 году от ССЗ умерло 17,7 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире [1]. Сердечная недостаточность (СН), как терминальная стадия развития кардиологической патологии, является острой медико-социальной проблемой и приоритетной задачей национального здравоохранения. Сердечная недостаточность – синдром, характеризующийся совокупностью симптомов, обусловленных неспособностью сердечно - сосудистой системы обеспечить ткани и органы пациента адекватным количеством крови. В настоящее время, несмотря на достижения в области диагностики, лечения и профилактики, трансплантация сердца для ряда больных с сердечной недостаточностью остается единственным методом лечения и признанным “золотым стандартом” оказания помощи, существенно улучшающим прогноз и качество жизни пациентов [2]. Ежегодно в мире выполняется более 4000 трансплантаций сердца (ТС). В России на протяжении последних лет также наблюдается значительный рост трансплантаций сердца. По данным Регистра Российского трансплантационного общества, в 2015 году количество трансплантаций сердца увеличилось на 35,6% по сравнению с 2012 годом [2].

Для пациентов, перенесших трансплантацию сердца, отдаленный прогноз и качество жизни определяется рядом факторов, среди которых серьезной проблемой является – отторжение пересаженного органа. Риск отторжения трансплантата максимален в первые месяцы после пересадки органа и снижается с течением времени, сохраняясь при этом в течение всей жизни больного. Данный факт обуславливает необходимость пожизненного приема иммуносупрессивной терапии.

Для подавления реакции отторжения при пересадке органов применяют различные воздействия на иммунную систему реципиента, одним из вариантов которых является угнетение трансплантационного иммунитета иммуносупрессантами – ингибиторами синтеза белков, клеточного иммунитета и клеточной дифференцировки. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия должна обеспечить максимальную продолжительность жизни реципиента с функционирующим трансплантатом, что определяется адекватностью подавления аллоиммунного ответа, с одной стороны, и минимизацией риска побочных эффектов с другой [3]. В настоящее время при трансплантации сердца используются следующие группы иммуносупрессивных препаратов: глюкокортикостероиды

(преднизолон, метилпреднизолон), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), цитостатики (азатиоприн, микофенолатамофетил, микофеноловая кислота), антилимфоцитарные антитела (антилимфоцитарный и антимоноцитарный глобулин), антитела к рецептору интерлейкина-2 (даклизумаб, базиликсимаб), а также ингибиторы пролиферативного сигнала (сиролимус, эверолимус) [2]. Представленные препараты оказывают общетоксическое действие на организм. Наиболее частыми осложнениями иммуносупрессивной терапии является ослабление резистентности к инфекции, сахарный диабет, опухолевые заболевания.

Одним из препаратов, успешно применяемых у пациентов после трансплантации сердца, обладающих антионкогенным эффектом и нефропротекторным действием, является ингибитор mTOR – эверолимус. Однако, данный препарат входит в группу препаратов “критической дозы” ввиду узкого терапевтического индекса и выраженной вариабельности фармакокинетики, что создает высокий риск осложнений иммуносупрессивной терапии.

Успех трансплантации сердца большей частью зависит от эффективности и безопасности проведения иммуносупрессии. Это достигается использованием в клинической практике терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) – определения концентрации лекарственных средств в биологических жидкостях, которое проводят для выявления передозировки лекарственного средства и выработки режима дозирования лекарств [16]. Существует ряд методов ТЛМ, каждый из которых обладает достоинствами и недостатками.

Целью представленного научного обзора стал анализ факторов, влияющих на фармакокинетику ингибитора mTOR эверолимуса и сравнение лабораторных методов терапевтического лекарственного мониторинга, обеспечивающих эффективность и безопасность терапии у пациентов после трансплантации сердца.

Основная часть. Сиролимус – ферментационный продукт жизнедеятельности *Streptomyces hydroscopicus*, впервые выделенный в 1965 году из проб почвы, забранной на острове Пасха, более известный как *Rapa Nui*, что дало название препарату, как рапамицин. Первые исследования препарата проводились в середине 1970-х годов, когда впервые были показаны его противогрибковые свойства. А уже в 1977 году было доложено о том, препарат обладает иммуносупрессивным эффектом, продемонстрированным на крысах с экспериментально моделированным аллергическим

энцефаломиелитом и адьювантным артритом. Двенадцатью годами позже в экспериментальных работах была показана длительная сохранность сердечного трансплантата у крыс и почечного трансплантата у свиней и собак. Стала очевидной позиция сиролимуса, как перспективного иммуносупрессивного препарата. На основе этих данных был синтезирован аналог данного препарата – эверолимус, путем замещения 2-гидроксиэтиловой цепи в 40 положении молекулы сиролимуса.

Эверолимус является мощным иммуносупрессивным препаратом, который выполняет свою функцию путем ингибирования интрацитоплазматической серин-треониновой киназы (289-кДа), регулирующей рост, пролиферацию, выживаемость лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток [5]. mTOR – главный компонент двух функционально различных комплексов, называемых mTOR – комплекс – 1 и mTOR – комплекс – 2 (mTORC1 и mTORC2). Эти комплексы оказывают свое влияние на внутриклеточные сигнальные молекулы. Сиролимус и эверолимус являются мощными ингибиторами mTORC1, тогда как mTORC2 относительно устойчив к представленным ингибиторам. После попадания внутрь клетки, ингибиторы mTOR связывают один рецепторный белок из семейства FK506, а именно 12-кДа FKBP12. Это блокирует mTORC1 - зависимый сигнальный путь, ответственный в частности за рост и пролиферацию клеток, регулируемые сигналами от цитокинов, ростовых факторов, питательных веществ (особенно аминокислот), стресса (например, гипоксия).

Ингибитор mTOR эверолимус зарегистрирован для профилактики отторжения аллотрансплантата в комбинации со сниженными дозами ингибиторов кальциневрина у пациентов с низким или средним иммунологическим риском. Известно, что иммуносупрессивная терапия, как таковая, обладает стимулирующим влиянием на онкогенез, что обусловлено снижением иммунной настороженности. Эверолимус обладает рядом преимуществ, среди которых антионкогенные эффекты. Препарат зарегистрирован для лечения нескольких злокачественных опухолей, в том числе распространенного почечно-клеточного рака, гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей, субэпендиальной гигантоклеточной астроцитомы [6]. Получены хорошие результаты в лечении рецидивирующей множественной миеломы, рака желчных путей, неходжкинской лимфомы.

Сиролимус и эверолимус доступны только в форме для перорального приема, и выпускаются в таблетированной форме. Они быстро всасываются в тонком кишечнике,

хотя обладают низкой и вариабельной биологической доступностью (около 25%). Эверолимус является более водорастворимым, чем сиролимус, что объясняет его большую биологическую доступность. Эти препараты обладают узким терапевтическим интервалом, что обуславливает необходимость мониторинга концентрации в крови для обеспечения безопасности и эффективности иммуносупрессивной терапии. Кроме узкого терапевтического интервала, необходимость лекарственного мониторинга обуславливается еще рядом факторов, которые оказывают влияние на фармакокинетику этих препаратов.

Учитывая пероральный путь введения эверолимуса, надо отметить, что на резорбцию лекарственных препаратов через слизистые желудочно-кишечного тракта влияют морфологические и функциональные особенности органов ЖКТ, степень наполнения желудка и кишечника, объем и состав пищи, количество принятой жидкости, состояние микробиоты, перепады уровня кислотности в разных отделах, длительность эвакуации из желудка, наличие эндогенных соединений (ферменты, желчные кислоты, гормоны и др.), курение и прием алкоголя.

Особого внимания заслуживает роль Р – гликопротеиновой системы клеточного переноса, расположенной на поверхности эпителиальных клеток тонкой кишки. Р – гликопротеин выполняет роль выкачивающего насоса, который переносит лекарственный препарат из внутриклеточного пространства во внеклеточный матрикс. Ингибирование или индукция представленного белка – переносчика может приводить к вариации концентрации в 10-100 раз, что показано в экспериментах.

Возраст и конституция пациента имеет значение при подборе дозы лекарственного средства. Официально лечащий врач имеет дело с дозами, установленными для “среднего” больного в возрасте от 18 до 60 лет, а пациент всегда “конкретный”. Говоря о возрастном факторе, необходимо отметить, что люди пожилого возраста составляют большую долю пациентов, перенесших трансплантацию сердца. Согласно статистическим данным, частота нежелательных реакций у лиц пожилого возраста в несколько раз выше, чем у людей среднего возраста [7]. Данный фактор необходимо учитывать при назначении лекарственных препаратов. Так, например, пожилой пациент, как правило, имеет несколько сопутствующих патологий, что требует одновременного приема сразу нескольких лекарственных препаратов. Здесь уже формируется два фактора, влияющих на фармакокинетику: изменение метаболизма ввиду патологии и лекарственное

взаимодействие. У таких больных ухудшается кровообращение в желудочно-кишечном тракте, что снижает скорость всасывания лекарственного препарата и страдают процессы обезвреживания в печени. С возрастом уменьшается общее количество воды в организме, концентрация связывающих белков, что сказывается на процессах распределения лекарственного средства. Однако, для эверолимуса, согласно литературным данным, возраст и вес не влияют на экспозицию эверолимуса в равновесном состоянии [8].

Имеются противоречивые данные о более низкой экспозиции эверолимуса у афроамериканцев по сравнению с другими расовыми группами при одинаковой дозе препарата [17, 18].

Частота нежелательных явлений и вероятность острой интоксикации значительно возрастает у ослабленных, истощенных и дегидротированных пациентов [7]. Различные сопутствующие заболевания могут серьезно изменить фармакокинетику лекарственных препаратов, особенно это касается органов детоксикации и выведения. Как уже упоминалось, острые и хронические заболевания печени могут значительно замедлить элиминацию эверолимуса и увеличить риск развития инфекционных осложнений. Данный факт продемонстрирован в научных исследованиях [9,10]. Системная экспозиция эверолимуса увеличивается соответственно степени тяжести печеночной недостаточности, а общий клиренс препарата снижается соответственно степени печеночной недостаточности [9] (рис. 1,2).

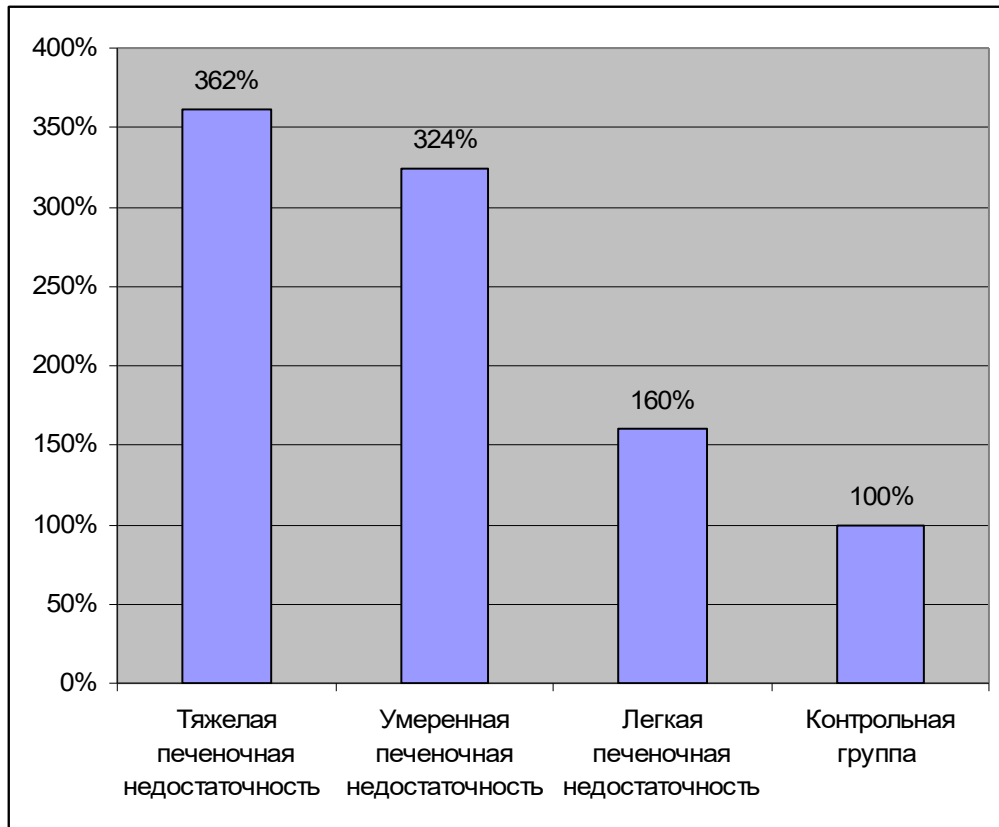


Рисунок 1. Системная экспозиция эверолимуса 10 мг у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению с группой с нормальной функцией печени.

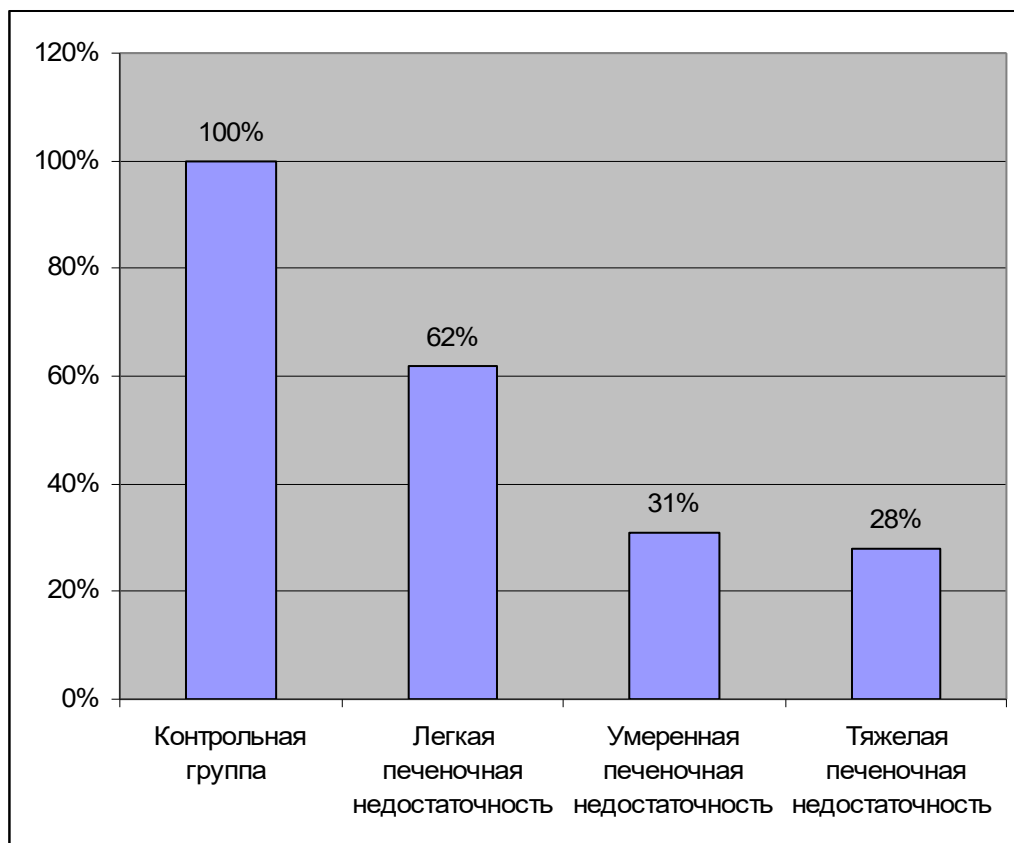


Рисунок 2. Общий клиренс эверолимуса у пациентов с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению от среднего значения общего клиренса у лиц с нормальной функцией печени.

При проведении фармакотерапии, внимания требуют и пациенты с дефицитом объема циркулирующей крови (ОЦК) в результате кровопотери, дегидротации. Таким больным первоначально должен быть восполнен дефицит ОЦК путем вливания плазмозаменителей, солевых растворов. Увеличение или уменьшение ОЦК приведет к изменению концентрации лекарственного средства в крови.

Роль генетических факторов. Влияние генетических факторов на метаболизм лекарственных средств было известно давно, но пристальное изучение проблемы началось с 1960-х гг. Было установлено, что генетический фактор обуславливает степень реактивности клеточных рецепторов к определенным лекарственным средствам, способность к аллергической реакции на ряд лекарственных препаратов, идиосинкразию, особенности биотрансформации лекарств. В частности известно, что эверолимус метаболизируется преимущественно в печени и тонкой кишке посредством подсемейства цитохромов р450 – CYP3A4 и CYP3A5, а также с участием CYP2C8. Так, полиморфизм

ферментных систем СYP3A ассоциирован с более низким коэффициентом концентрации – доза у пациентов с наименьшей экспрессией [5].

Лекарственное взаимодействие. Медицинская статистика свидетельствует, что для лечения “среднего” больного в стационаре ему параллельно назначают от 4-6 до 10 и более лекарственных средств [7]. Одновременное назначение нескольких групп лекарственных средств оправдано возможностью повлиять на разные звенья патологического процесса. Несмотря на все разумные доводы, мировой опыт медицины свидетельствует, что наибольшее число осложнений связано именно с полипрагмазией [7]. В отношении эверолимуса, важным вопросом является одновременный прием с другими иммуносупрессантами, а именно ингибиторами кальциневрина. Одновременное применения циклоsporина и эверолимуса может привести к обоюдному увеличению концентраций. С клинической точки зрения экспозиция эверолимуса возрастает в 2-3 раза в присутствии циклоsporина А. Особенно это заметно, когда временной интервал между приемом ингибиторов mTOR и циклоsporина незначителен. В другом случае, ингибиторы mTOR сокращают экспозицию такролимуса, когда применяются совместно.

Таблица 1.

Клинические факторы, влияющие на минимальную концентрацию эверолимуса[8]

Фактор	Эффект
Нарушение функции печени	↑↑↑
Ингибиторы СYP3A4	↑↑
Индукторы СYP3A4	↓↓
Лечение ИКН	
Повышение дозы ЦсА	↑↑
Понижение дозы ЦсА	↓↓
Переход с ЦсА на такролимус	↓↓↓
Переход на диспергируемые таблетки	↓
Несоблюдение режима лечения	↓↓↓
Лечение высокими дозами стероидов	↓

Учитывая узкий терапевтический индекс эверолимуса, множество вышеуказанных факторов, влияющих на фармакокинетику препарата, существует определенный риск возникновения токсических проявлений терапии ввиду превышения концентрации в крови верхнего терапевтического порога. Токсические эффекты, ассоциированные с

применением эверолимуса, являются дозозависимыми и успешно поддаются коррекции путем снижения дозы препарата (табл.2).

Таблица 2.

Частота побочных эффектов, обусловленных приемом эверолимуса [11]

Побочный эффект	Частота, %
Осложнения заживления ран	2,2 - 15
Периферические отеки	7 – 17,6
Изъязвления полости рта	До 20
Дерматологические заболевания (акне, сыпь, экзема)	14 - 20
Гематологические заболевания:	
Анемия	13
Лейкопения	9
Тромбоцитопения	6
Гиперлипидемия	7 - 43
Протеинурия	5,5 - 18
Интерстициальный пневмонит	0,4 – 0,5

Регулярный терапевтический лекарственный мониторинг эверолимуса в крови играет чрезвычайно важную роль в профилактике побочных эффектов и снижении риска отторжения трансплантата.

Метод, предназначенный для проведения терапевтического лекарственного мониторинга эверолимуса должен удовлетворять ряду требований, среди которых высокая чувствительность, которая позволила бы измерять концентрацию от 1 нг/мл. Также важными требованиями для метода ТЛМ являются точность, время проведения исследования, специфичность, простота использования, невысокая стоимость исследования.

Согласно недавно проведенному обзору [12], различные лаборатории применяют разные методы измерения концентрации эверолимуса.

Иммунодиагностические методы многочисленны и широко используются в лабораторной и клинической практике. Принцип иммунологических методов исследования заложен во взаимодействии иммунных агентов – антител и антигенов. Антитела легкодоступны, могут быть произведены в любом количестве и при небольших затратах. Для проведения иммунологических методов требуется настолько малое

количество антител, что иммунной сыворотки, например от одного кролика достаточно для определения аналита в более чем 5 млн проб. Иммуноанализ требует в целом меньше специальных знаний, чем ниже представленный хроматографический метод, и может быть проведен на универсальных иммунохимических анализаторах.

Низкие точность, надежность, ограниченность в выборе тестов, а также высокая стоимость единичного определения делает иммунологические методы гораздо менее привлекательными, несмотря на очевидную простоту использования, экспрессность метода и исходную стоимость исходных капиталовложений на приобретение относительно простого оборудования [15].

Второй группой методов, активно используемых в лабораторной практике лекарственного мониторинга, является жидкостная хроматография с диодноматричным детектором или масс-детекторами.

Хроматография – физико-химический метод разделения веществ или частиц, основанный на различии скорости их перемещения в системе несмешивающихся и движущихся относительно друг друга фаз [13]. Существует различное множество подвидов жидкостной хроматографии. Для проведения лекарственного мониторинга используется жидкость-адсорбционная хроматография – хроматографический метод, в котором подвижной фазой служит жидкость, а неподвижной – твердый адсорбент [13]. Компоненты биологической смеси распределяются между фазами за счет комбинации процессов сорбции и десорбции, а разделение веществ происходит за счет селективной абсорбции веществ на том или ином сорбенте. Компоненты смеси после распределения в колонке поэтапно поступают на детектор, который может быть представлен УФ – детектором с фиксированной длиной волны, многоволновым УФ-детектором, диодной матрицей или масс-анализатором. Результат разделения смеси детектируется в виде хроматограммы – графического результата хроматографического процесса, представляющий зависимость концентрации анализируемого вещества от времени. Выход вещества из колонки и попадание на детектор регистрируется на хроматограмме в виде хроматографического пика. Метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием является золотым стандартом проведения терапевтического лекарственного мониторинга эверолимуса во всем мире. Это обусловлено в первую очередь высокой специфичностью, которая достигается исключением кросс-реактивности метаболитов препарата. Данный метод демонстрирует

наивысшую точность и сходимость результатов, а также самые низкие пределы количественного обнаружения.

Для измерения концентрации эверолимуса в крови рекомендован полностью валидированный метод ЖХ-МС/МС, который характеризуется низким пределом количественного обнаружения (менее 1 нг/мл) и, что важно, высокой аналитической специфичностью для эверолимуса [8].

Вследствие аналитических ограничений результаты лабораторного измерения концентрации эверолимуса с использованием разных методов недостаточно согласованы между собой и не могут считаться взаимозаменяемыми.

Выводы. С момента разработки иммуносупрессивной терапии на основе эверолимуса для реципиентов органов в 1990 г. она изучалась в многочисленных исследованиях с надлежащим дизайном [8]. За этот период эверолимус продемонстрировал себя, как иммуносупрессант с антионкогенным и нефропротекторным действием, что привлекательно на фоне других групп препаратов. Однако, как препарат с узким терапевтическим индексом, эверолимус обладает рядом дозозависимых побочных эффектов. Терапевтический лекарственный мониторинг эверолимуса является обязательным компонентом протокола ведения реципиента для повышения эффективности терапии и обеспечения безопасных уровней концентраций в крови.

На сегодняшний день в современных лабораториях используются преимущественно иммунохимические методы терапевтического лекарственного мониторинга. Они получили широкое распространение благодаря простоте использования, относительной дешевизне исходного оборудования и небольшому времени, требующемуся для проведения исследования. Однако, учитывая узкий терапевтический индекс эверолимуса, погрешность демонстрируемая данными методами является существенной для принятия клинического решения. Такая точность и невысокая специфичность, обусловленная перекрестной реактивностью метаболитов, оставляет вопрос о выборе метода проведения терапевтического лекарственного мониторинга актуальным.

Наиболее перспективным методом проведения терапевтического лекарственного мониторинга является высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС-МС). Данный метод исследования является прямым, т.к. исключает перекрестную реактивность и осуществляет детекцию

конкретной искомой молекулы. ВЭЖХ-МС/МС демонстрирует самую высокую точность, специфичность и воспроизводимость. Именно этот метод сегодня является “золотым стандартом” контроля концентрации эверолимуса, несмотря на то, что в клинической практике широко применяются различные варианты иммуноанализа в связи с их относительной простотой и более низкой стоимостью, ВЭЖХ-МС/МС является “золотым стандартом” в контроле за концентрацией эверолимуса.

Литература

1. Сердечно - сосудистые заболевания. Основные факты. // www.who.int – 17.05.2017
2. Общероссийская общественная организация трансплантологов “Российское трансплантологическое общество”. Национальные клинические рекомендации “Трансплантация сердца”. // www.transpl.ru – 2016.
3. Клинические рекомендации: лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом. // www.transpl.ru - 2014.
4. Bradley J.A., Watson C.J.E. mTOR inhibitors: Sirolimus and Everolimus. // *Kidney transplantation.* – 2013. - Chapter 19 – С.267-286;
5. Holdaas H., Simone De P., Zuckermann A. Everolimus and Malignancy after Solid Organ Transplantation: A Clinical Update // *Journal of Transplantation.* – 2016. 2016:4369574, 11 pages.
6. Budde K., Fritsche L., Waiser J. Pharmacokinetics of the immunosuppressant everolimus in maintenance renal transplant patients. // *Eur J Med Res.* – 2005. – 10. P.169-74.
7. Халилулин Т.Р., Гармаш И.В., Малая И.П. Клинико-фармакологические исследования у пациентов с нарушенной функцией печени. // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2012. – Т.21 - №2. – С.30-33;
8. Безвуляк Е.И., Мельниченикова О.С., Вавилова Т.В. и др. Оптимизация мониторинга концентраций эверолимуса у пациентов после трансплантации сердца на фоне патологии печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2018. – 150 (2). – С. 68-73.
9. Dumortier J., Dharancy S., Calmus Y. Use of everolimus in liver transplantation: The French experience. // *Transplantation Reviews.* – 2016. – Т.30 – P. 161 – 170.
10. Shipikova M., Hesselink D.A., Hold D.W., et.al. Therapeutic drug monitoring of everolimus: a consensus report // *Ther Drug Monit.* – 2016. – 38. – P. 69-143.
11. Есауленко А.Н. Терапевтический лекарственный мониторинг. // *Клинико – лабораторный консилиум.* – 2008. – Т.3, № 22 – С. 6-10.
12. Клиническая лабораторная диагностика // *Национальное руководство.* – 2013. – Т.1 – С.883-918.