

Руководство по пересадке сердца у взрослых, 2008–2011

Jodie M. Fink, Tiffany Buda, Deanna Hartman, Kristin Ludrovsky, Jennifer Reese,
Dave Pelegrin, Eileen Hsich, Nicholas Smedira, David O. Taylor, Randall C. Starling
Клиника Кливленда

Перевод с английского *Е.В. Левченко*,
научные редакторы *М.Ш. Хубутия, В.В. Соколов, Ю.С. Гольдфарб*

В. Другие лекарства, используемые для лечения или предотвращения отторжения

1. Внутривенный иммуноглобулин (IVIg).

а. Применение.

1. Показания, одобренные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA), меняются в зависимости от использования конкретного препарата иммуноглобулина.

2. Внутривенный иммуноглобулин (IVIg) одобрен для лечения начальных стадий синдрома иммунодефицита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (болезни Верльгофа) и болезни Кавасаки. Его также применяют для предотвращения бактериальной инфекции при хроническом В-клеточном лимфолейкозе, детской ВИЧ-инфекции и в трансплантате костного мозга.

а. Ограничения по формуляру лекарств.

- Ограниченное использование согласно определенным показаниям, основанным на доступном обеспечении.

3. У реципиентов трансплантата сердца IVIg применяли в протоколах десенсибилизации и для лечения опосредованного антителами отторжения. Дополнительно у пациентов с гипогаммаглобулинемией замена иммуноглобулина G (IgG) на IVIg связана со значительно меньшим количеством оппортунистических (аутоиммунных) инфекций и случаев отторжения.

б. Предполагаемый механизм действия.

1. Подавление активации генов цитокина, активации Т-клеток, активности комплемента и (или) индукции интерферона- γ .

2. Опосредуемые Fc-рецептором взаимодействия, приводящие к ингибированию выработки антител.

3. Влияние на активность анти-CD4.

4. Стимуляция антагонистов рецептора цитокина.

с. Дозировка.

1. Дозировка должна быть основана на идеальной массе тела [IBW].

2. Протоколы десенсибилизации или опосредованного антителами отторжения (подтвержденные биопсией).

а. Суммарная доза IVIg: 2 г/кг в небольших дозах на период приема более 2–4 сут.

3. Гипогаммаглобулинемия.

а. Показание для замены основано на чистом состоянии иммунодепрессии.

- Из-за нехватки IVIg в стране IgG в дозе менее 400 мг/дл был принят за порог для заместительной терапии.

б. IVIg: 400 мг/кг в виде 1 дозы.

с. Повторная проверка уровня IgG – через 1 мес.

д. Способ приема (применения).

1. В связи с тем, что IVIg выводится при плазмаферезе, его нужно назначать после плазмафереза.

2. Рекомендуемая премедикация: вводить за 30 мин – 1 ч.

а. Ацетаминофен (тайленол): 500–650 мг перорально.

б. Дифенгидрамин (бенадрил): 25 мг перорально (1 столовая ложка).

3. Вливание следует начинать со скорости 30 мл/ч, скорость вливания удваивать каждые 30 мин; при переносимости препарата увеличивать ее до максимальной скорости, равной 200 мл/ч.

а. Наравливать скорость вливания каждые 60 мин у пациентов, предрасположенных к почечной дисфункции, т.е. при существующей ранее

почечной недостаточности ($Scr > 1,5$ мг/дл), сахарном диабете, возрасте старше 65 лет, дегидратации, сепсисе или приеме других нефротоксичных лекарств.

4. Вводить через более крупную вену, чтобы избежать дискомфорта в месте вливания.

е. Контроль.

1. Побочные реакции.

а. Почечная дисфункция.

б. Анафилаксия (редко).

с. Реакции на вливания: гипотония, головная боль, лихорадка, озноб, прилив крови, предобморочное состояние (головокружение), боль в спине, крапивница, тошнота, рвота.

і. Если у пациента продолжаются реакции, связанные с вливанием, нужно сократить уровень вливания на 50%, уведомить врача и, если признаки сохраняются, проинформировать его повторно.

д. Тромботические осложнения.

2. Ритуксимаб (ритуксан®).

а. Применение.

1. Ритуксимаб одобрен для лечения слабовыраженной или фолликулярной CD20-положительной В-клеточной неходжкинской лимфомы (NHL); лечения диффузной большой В-клеточной CD20-положительной NHL; лечения ревматоидного артрита (RA) в сочетании с метотрексатом.

2. У реципиентов трансплантата сердца ритуксимаб используют для лечения посттрансплантационного лимфопролиферативного синдрома (PTLD) и не поддающегося лечению отторжения, опосредованного антителами.

б. Механизм действия: ритуксимаб – моноклональное антитело, направленное против антигена CD20 на В-лимфоцитах; когда ритуксимаб связывается с антигеном CD20, он активирует комплементзависимую цитотоксичность.

с. Дозировка и способ применения.

1. Внутривенное вливание: 375 мг/м^2 (поверхности тела).

а. В печатных источниках число доз колебалось от однократных до в общей сложности 4 доз, применяемых еженедельно.

2. Премедикация рекомендуется за 30–60 мин до вливания.

а. Метилпреднизолон: внутривенно 100 мг в виде 1 дозы.

б. Ацетоаминофен: перорально 650 мг в виде 1 дозы.

с. Дифенгидрамин: перорально/внутривенно 50 мг в виде 1 дозы.

3. Начальное вливание надо начинать со скорости 50 мг/ч; если нет никакой реакции, увеличивать скорость на 50 мг/ч каждые 30 мин, максимум до 400 мг/ч.

4. Последующие вливания.

а. Если пациент не переносил начальное вливание, следует придерживаться принципов начального вливания.

б. Если больной переносил начальное вливание, нужно начинать со 100 мг/ч; если нет никакой реакции, увеличивать скорость на 100 мг/ч каждые 30 мин, максимум до 400 мг/ч.

5. Если наступает реакция, следует замедлить или остановить вливание; если реакция уменьшается, то вливание нужно начать еще раз на скорости, составляющей 50% от предыдущего уровня.

д. Контроль.

1. Пациента необходимо тщательно наблюдать во время и после каждого вливания.

а. Тяжелые реакции, связанные с вливанием, могут включать озноб, лихорадку, дрожь, головокружение, артериальную гипо- или гипертензию, отек Квинке, расстройство дыхания, миалгию, тошноту, зуд, высыпания и рвоту.

б. Препараты (адреналин, антигистаминные, кортикостероиды) во время вливания должны быть доступны немедленно.

с. В случае тяжелой реакции на вливание его необходимо остановить, и врач, назначивший препарат, немедленно должен быть уведомлен об этом.

2. Острый синдром лизиса опухоли, приводящий к острой почечной недостаточности спустя 12–24 ч после введения первой дозы, и тяжелые кожно-слизистые реакции могут проявляться с 1-й по 13-ю нед текущего лечения (врач, назначивший препарат, должен быть информирован об этом немедленно перед дальнейшими вливаниями).

3. Жалобы на боль в животе, особенно в начале курса лечения, являются веской причиной для полной диагностической оценки и проведения соответствующего лечения.

4. Могут также развиваться лейкопения, тромбоцитопения и нейтропения; необходимо контролировать анализ крови.

а. Контроль содержания CD20/CD19.

3. Циклофосфамид (цитоксан®).

а. Циклофосфамид применяют вместо микофенолата или имурана при подозрении на анти-телопосредованное отторжение.

б. Механизм действия: вмешивается в репликацию ДНК, алкилируя и образуя поперечные сшивки между нитями ДНК; препарат ингибирует пролиферацию лимфоцитов, вмешиваясь в репликацию ДНК и, кроме того, также ингибирует В-лимфоцитарную реакцию.

с. Дозировка.

1. Обычная стартовая доза составляет 0,5 мг/кг/сут.

2. Максимальная доза: 1–1,5 мг/кг/сут, если его используют совместно с ингибитором кальциневрина.

3. Если возникает лейкопения, следует уменьшить дозу.

д. Способ применения.

1. Внутривенно.

а. Вливать дозу в течение более чем 30–60 мин.

б. Стандартная концентрация: меньше 1 г на 100 мл; больше 1 г на 250–500 мл.

2. Перорально: поставляется в таблетках по 50 мг и по 25 мг.

3. Пересчет перорально/внутривенно: циклофосфамид перорально = внутривенно.

е. Контроль.

1. Лабораторные анализы.

а. Количество лейкоцитов.

б. Отсутствие контроля уровня препарата.

2. Нежелательные реакции.

а. Миелосупрессия.

б. Геморрагический цистит (препарат обычно применяют с утра).

с. Облысение.

д. Желудочно-кишечные расстройства.

е. Интерстициальный пневмонит.

ф. Долгосрочные побочные эффекты.

и. Развитие злокачественной опухоли.

ii. Снижение репродуктивного потенциала.

iii. Кардиомиопатия.

iv. Тератогенное действие.

4. Метотрексат.

а. Метотрексат применяют в качестве дополнения к стандартной иммунодепрессии для предупреждения текущего или постоянного отторжения, что и позволяет сократить поддерживающие дозировки стероидов.

б. Механизм действия: метотрексат необратимо связывается с дигидрофолатредуктазой, ингибируя формирование восстановленного фолата и

тимидилатсинтетазы, приводя к прекращению ингибиции синтеза пурина и тимидиловой кислоты. Препарат ингибирует пролиферацию лимфоцитов и других быстро делящихся клеточных линий.

с. Дозировка: взрослые – 1–5 мг каждые 8–12 ч по 3 дозы в неделю, обычно в течение 3–12 нед.

д. Назначают перорально пациентам с пересаженными органами.

е. Контроль и побочные реакции.

1. Подавление функции костного мозга (лейкопения, анемия, тромбоцитопения); контроль общего анализа крови.

2. Серьезные инфекции.

3. Стоматит.

4. Облысение.

5. Расстройство желудочно-кишечного тракта.

6. Гепатотоксичность.

7. Головокружение.

8. Нефротоксичность.

9. Гиперчувствительный пневмонит или серьезные дерматологические реакции (бывают редко).

5. Лефлуномид (арава®).

а. Использование: лефлуномид применяли в клинических испытаниях при РА; роль при пересадке сердца неизвестна.

б. Механизм действия: ингибирует пролиферацию В-клеток более сильно, чем Т-клеток, и противодействует эффектам цитокина на иммуниты.

с. Считается, что вновь ингибирует синтез пиримидина и IL-2-связанного рецептора тирозинкиназы.

д. Дозировка: у реципиентов трансплантата сердца не установлена.

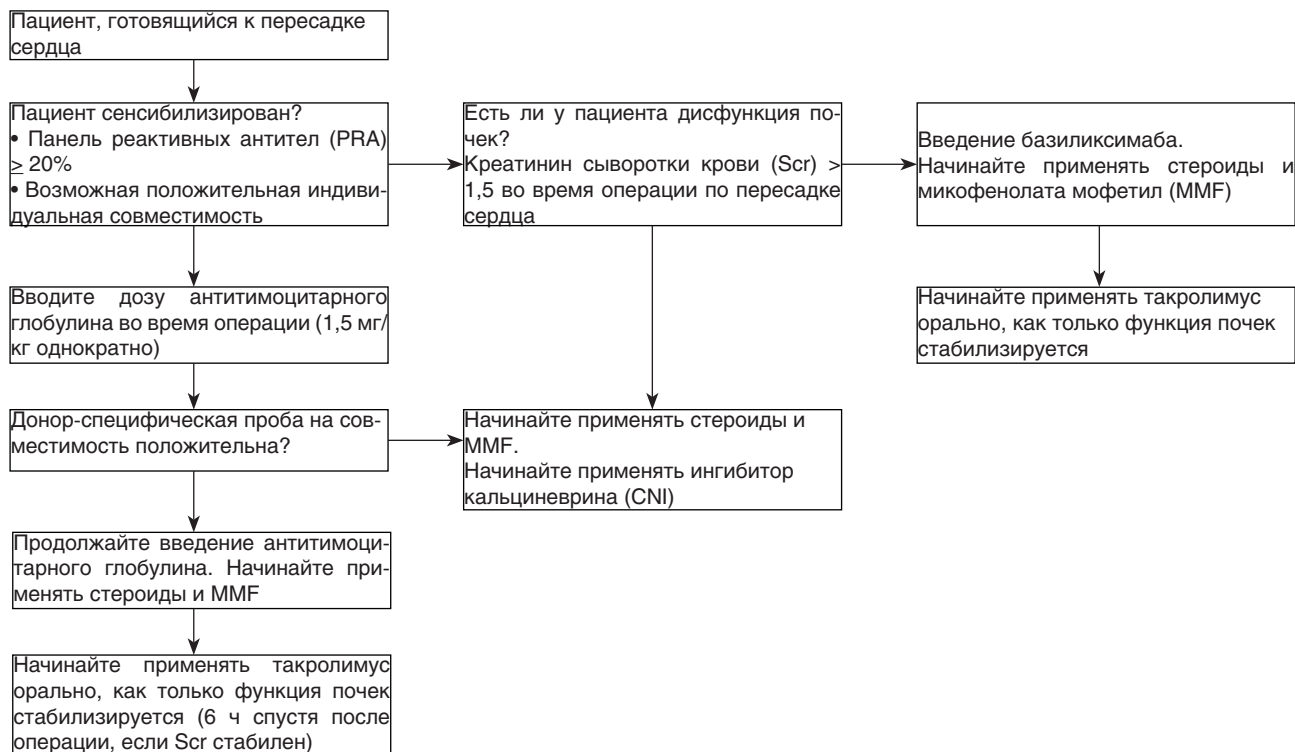
е. Побочные реакции: обширной токсичности в процессе клинических испытаний при РА не выявлено.

6. Бортезомиб (велкейд®).

а. Применение: лечение множественной миеломы (плазмноклеточная опухоль). Есть данные об использовании бортезомиба у реципиентов трансплантата при анти-тело-опосредованной реакции отторжения.

б. Механизм действия: бортезомиб ингибирует протеасомы (энзимные комплексы, которые регулируют белковый гомеостаз в клетке), что приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу.

Схема 1. Начальная иммуносупрессия.



с. Дозировка: внутривенно 1,3 мг/м² в 4 приема за 2-недельный период.

1. В идеале препарат следует вводить после плазмафереза на 1-е, 4-е, 7-е и 10-е сут.

2. При наступлении нежелательных реакций дозировка должна быть изменена.

d. Нежелательные реакции.

1. Супрессия костного мозга.

a. При уровне тромбоцитов менее 30 000/мкл лечение бортезомибом необходимо прекратить.

2. Со стороны сердечно-сосудистой системы: гипотензия, обострение сердечной недостаточности, удлинение комплекса QT.

3. Со стороны печени: острая печеночная недостаточность, гепатит, повышение уровня в крови трансаминаз и билирубина.

4. Рецидив герпеса.

5. Периферическая нейропатия.

6. Синдром токсического легкого (легочная токсичность).

7. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (редкие сообщения).

8. Синдром опухолевого лизиса.

7. Эверолимус (зортресс®).

a. Применение: эверолимус не одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) для использования при трансплантации сердца. Его назначают пациентам после пересадки сердца в рамках клинических испытаний.

b. Механизм действия: мишень у млекопитающих ингибитора рапамицина (mTOR). Эверолимус – антипролиферативный агент, связывающий внутриклеточный белок FKBP-12 для образования комплекса, ингибирующего запуск активности серин-треониновой киназы mTOR.

с. Дозировка.

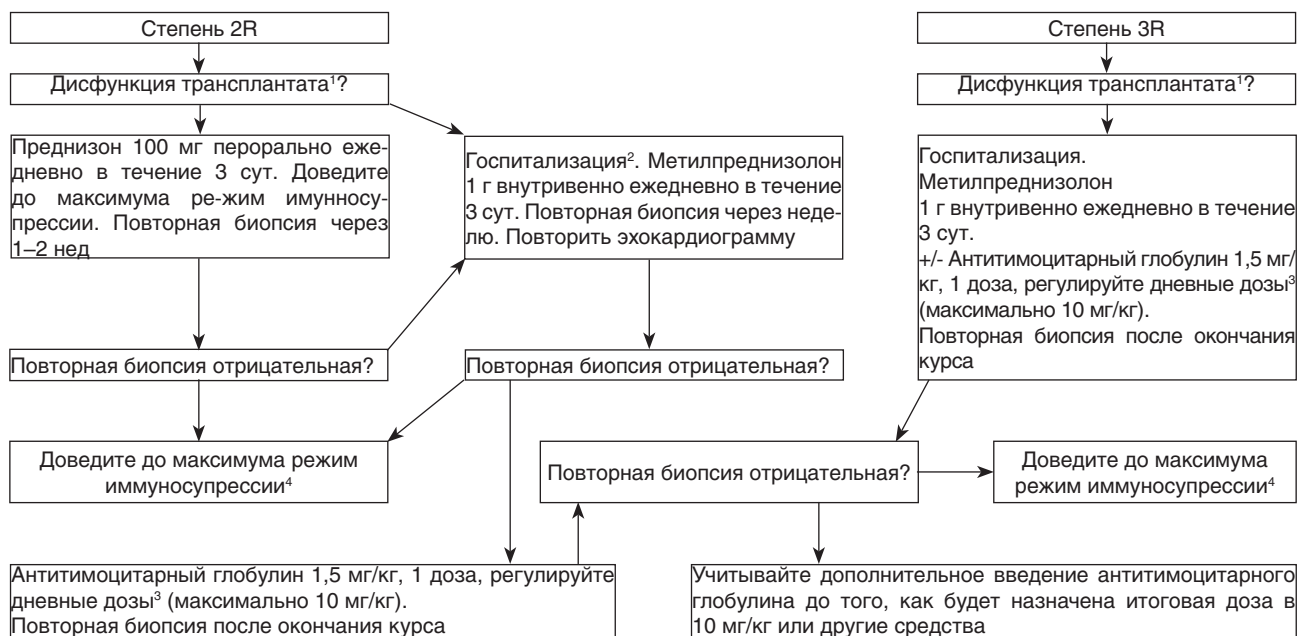
1. Начальная доза: 0,75–1,5 мг перорально 2 раза в день в сочетании с циклоспорином и преднизолоном.

2. Дозы подбирают до достижения целевого минимального уровня.

d. Способ приема (применения).

1. Только пероральное введение, внутривенное использование не допускается. Можно принимать с пищей или без нее, а для снижения вариабельности – в одно и то же время относительно еды.

Схема 2. Клеточное отторжение.



Примечания:

¹ Дисфункция трансплантата включает в себя гемодинамическую нестабильность, аритмию, сниженную функцию левого желудочка.

² В качестве варианта можно рассматривать амбулаторное лечение, если у пациента нет дисфункции трансплантата.

³ О регулировании дозы антитимоцитарного глобулина см. в разделе «Медикаменты» данного Руководства.

⁴ Максимизация режима иммуносупрессии:

a. Увеличение доз текущих препаратов для поддержания более высоких целевых минимальных уровней.

b. Повторное начало применения стероидов или увеличение поддерживающих доз.

c. Оценка возможности перехода на другой препарат (на такролимус, если до этого был циклоспорин).

d. Оценка возможности добавления дополнительного препарата в схему приема лекарств (т.е. сиролимуса).

2. Проглотить таблетку целиком, запив стаканом воды. Не разжевывать и не раздавливать ее.

3. Не использовать раскрошенные или разломанные таблетки.

4. Избегать совместного применения с сильными индукторами CYP3A4

5. Рекомендуются пониженные дозы циклоспорина при его совместном применении с эверолимусом в связи со взаимным усилением иммуносупрессивного эффекта и повышенным риском нефротоксичности.

e. Контроль.

1. Лабораторные анализы.

a. Минимальный уровень эверолимуса.

• Измеряют через 12 ч после приема препарата или перед приемом следующей дозы.

• Целевой минимальный уровень эверолимуса: 3–8 нг/мл.

b. Полный анализ крови (количество тромбоцитов, белых клеток крови, концентрация гемоглобина, гематокритное число).

2. Нежелательные реакции.

a. Гиперлипидемия (холестерин и триглицериды).

b. Отек.

c. Гипертензия.

d. Анемия, тромбоцитопения, лейкопения.

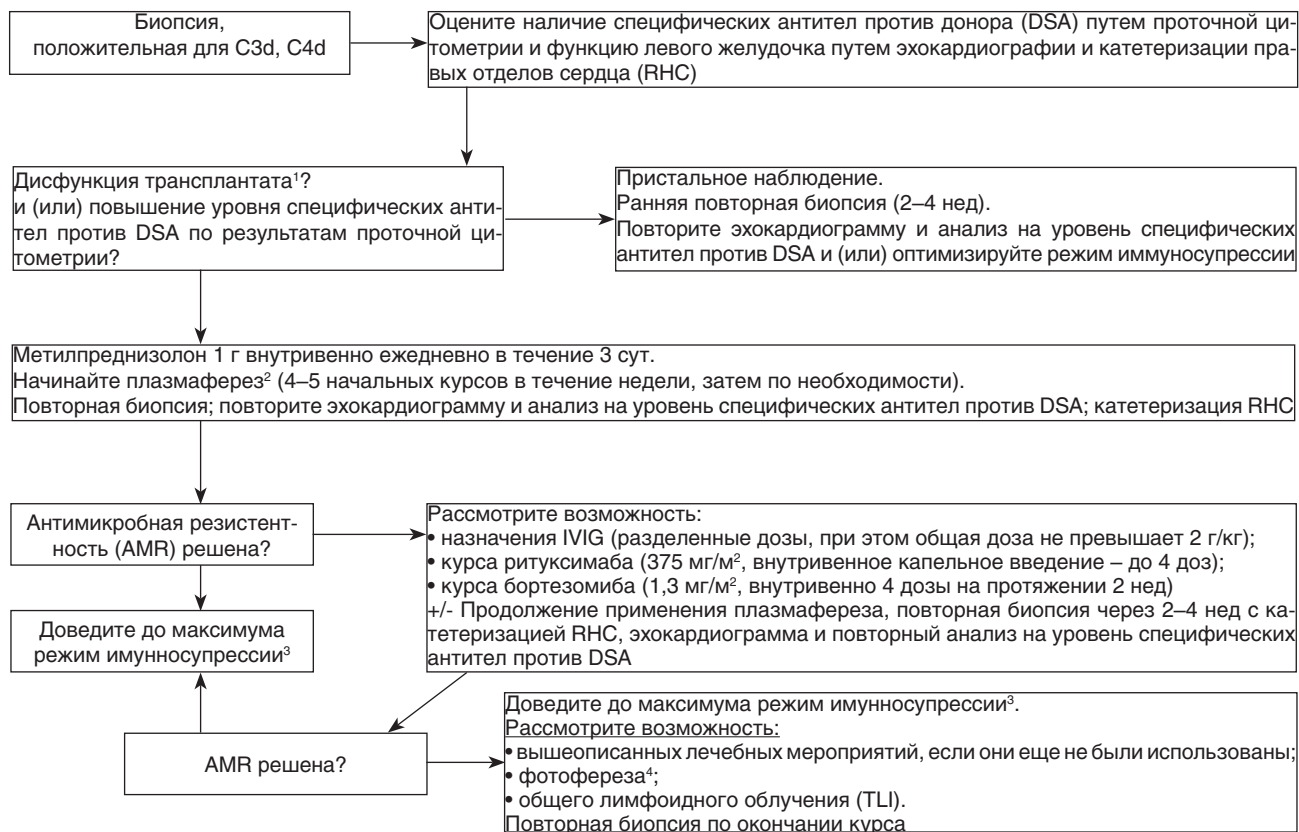
e. Замедление заживления ран.

f. Пневмония, фиброз легких.

g. Развитие злокачественной опухоли.

• План начальной иммуносупрессии разрабатывают во время постановки в Лист ожидания, однако план иммуносупрессии может быть изменен на основании специфической информации о доноре и реципиенте во время трансплантации.

Схема 3. Антитело-опосредованное отторжение.



Примечания:

¹ Дисфункция трансплантата включает в себя гемодинамическую нестабильность, аритмию, сниженную функцию левого желудочка.

² Если плазмаферез невозможно начать немедленно, следует назначать IVIG в дозе 500 мг/кг внутривенно однократно.

³ Максимизация режима иммуносупрессии.

a. Увеличение дозы ингибитора кальциневрина (CNI) для поддержания более высоких целевых минимальных уровней.

b. Необходимо снова применять стероиды или увеличивать поддерживающие дозы.

c. Оценка возможности перехода на другой препарат, если до этого применяли циклоспорин.

d. Оценка возможности добавления дополнительного препарата в схему приема лекарств (т.е. сиролимуса).

⁴ В переходном состоянии, когда необходима долгосрочная поддержка плазмаферезом, у пациентов может быть использован фотоферез. Протокол фотофереза включает его проведение 2 сут подряд еженедельно в течение 4 нед, затем ежемесячно в течение последующих 5 или 6 мес.

Протокол приема препарата в экстренных случаях

A. Протокол применения такролимуса в экстренных случаях.

1. Показания.

a. Устойчивое отторжение при лечении циклоспорином.

b. Побочные явления вследствие приема циклоспорина: внешние проявления, гипертензия, приступы (возможно (ред.) – сердечные, гипертонический криз).

2. Переход с циклоспорина на такролимус.

a. 1 мг такролимуса = 40–50 мг циклоспорина.

b. См. предыдущий раздел, посвященный такролимусу, для назначения необходимой дозы.

Другие показания для регулирования дозы препарата

A. Лимфопролиферативные расстройства после трансплантации.

1. Лечение основано на онкологической оценке и зависит от его стадии и прогноза.

a. Локальный патологический процесс: легкая или средняя степень иммуносупрессии (25%).

b. Распространенный патологический процесс.

i. Критическое состояние.

1. Следует прекратить прием всех иммуносупрессантов, кроме стероидов, назначить преднизон 7,5–10 мг ежедневно.

2. Частые биопсии.

3. Болюсное использование кортикостероидов, если требуется.

ii. Некритическое состояние.

1. Снижение уровня ингибиторов кальциневрина на 50%.

2. Не нужно продолжать прием азатиоприна или микофенолата.

3. Следует поддерживать дозу преднизолона: 7,5–10 мг ежедневно.

В. Хирургия.

1. Большие дозы стероидов.

а. Гидрокортизон, 100 мг внутривенно каждые 6–8 ч в течение 48 ч.

б. Необходимо возобновить прием преднизона в ранее назначенной дозировке.

2. Следует перейти от перорального приема ингибитора кальциневрина к внутривенному введению препарата в течение периода «Ничего через рот» (касается индивидуально подобранных препаратов при конверсии дозы).

3. Надо продолжать прием сиролимуса для снижения риска нарушения процесса заживления ран.

а. Целесообразно отменить сиролимус за 1–3 нед до операции.

б. Следует рассмотреть возможность замены сиролимуса другим препаратом (например, азатиоприном или микофенолатом) для обеспечения иммуносупрессии во время переходного периода.

с. Необходимо продолжать принимать сиролимус в течение 3–4 нед после операции в случае сложной (комбинированной) операции.

· Изменения индивидуальной иммуносупрессивной терапии следует проводить только после консультации с лечащим врачом-трансплантологом.

Противомикробная профилактика

А. Антибактериальная хирургическая профилактика при трансплантации.

1. Ванкомицин: 1 мг внутривенно каждые 12 ч по 3 дозы сразу после операции.

2. Ципрофлоксацин: 400 мг внутривенно каждые 12 ч по 3 дозы сразу после операции.

В. Профилактика цитомегаловирусной (CMV) инфекции после трансплантации.

1. D+/R–: валганцикловир – сначала 900 мг перорально каждые 12 ч – 2 нед, потом 900 мг перорально каждые 24 ч – 2 нед, затем ацикловир – 800 мг перорально 4 раза в сутки в течение 2 и 3 мес.

а. Необходимо корректировать почечную дозировку (нагрузку на почки).

б. Однократное проведение. Пациента экстибируют и переводят на прием препаратов перорально.

i. Таблетки не крошить и не разламывать.

с. Пациентам, не имеющим возможность принимать препарат перорально, на 7-е сут назначают ганцикловир в дозе 5 мг/кг внутривенно каждые 12 ч в течение 2 нед, затем – 6 мг/кг внутривенно каждые 24 ч в течение 2 нед. (Перейти на пероральный прием валганцикловира, когда пациент будет готов к этому.)

2. D–/R+: так же, как и при D+/R–.

3. D+/R+: так же, как и при D+/R–.

4. D–/R–: ацикловир – 200 мг перорально 3 раза в сутки в течение месяца (для профилактики вируса простого герпеса и вируса ветряной оспы).

5. Предотвращающий дигенный (digen) контроль (тест) на цитомегаловирус (ЦМВ) с определением ДНК (CMV-DNA).

а. Выявление ЦМВ, определение CMV-DNA методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й, 6-й и 12-й мес.

i. Если тесты на ЦМВ D+/R– не совпадают, его следует контролировать определением CMV-DNA каждые 2 нед в течение 6 мес, далее – каждый месяц в течение первого года.

ii. Если тесты на ЦМВ D+/R– не совпадают, но есть признаки его наличия, необходимо определение CMV-DNA для контроля за ним каждые 2 нед в течение года.

iii. Нужно учитывать факт усиления контроля после лечения в случае отторжения.

С. Профилактика плазмоклеточной пневмонии (PCP) после трансплантации.

1. Триметоприм/сульфаметоксазол совместно (160 мг/800 мг) перорально в понедельник, среду, пятницу, по крайней мере в течение года.

а. Однократное проведение. Пациента экстибируют и переводят на прием препаратов перорально.

i. Возможно назначение приема пероральной суспензии через зонд для искусственного кормления Coprak / назогастральный зонд (20 мл = 1 двойной таблетке).

б. Пациентам, не имеющим возможность принимать препарат перорально, на 7-е сут назначают триметоприм/сульфаметоксазол внутривенно (внутривенная дозировка на основе триметоприма).

с. Долгосрочная профилактика (возможна на протяжении всей жизни) должна быть предусмотрена для больных с высокой степенью иммуносупрессии или для тех из них, у кого имелись оппортунистические инфекции ранее, или основана на токсо-статусе пациента.

2. Альтернативы для пациентов с аллергией на сульфосодержащие препараты.

а. Пентамидин, аэрозоль: 300 мг 1 раз в месяц в течение года.

і. Обязательно назначают через ингалятор Raspigard (путем респираторной терапии на этапе сестринского ухода или в амбулаторном пульмонологическом отделении A91).

б. Дапсон: 100 мг перорально ежедневно в течение года.

і. Следует проверять уровень глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы (G6PD) до начала применения и избегать использования, если у пациента имеется дефицит G6PD.

с. Атоваквон: 1500 мг перорально ежедневно во время еды в течение года.

д. Десенсибилизация в отношении триметоприма/сульфаметоксазола, если потребуется.

Д. Профилактика грибковых заболеваний после трансплантации.

1. Нистатин: 5 мл (50 000 ед.) перорально, прополоскать во рту и проглотить, 4 раза в сутки, пока не начнется пероральный прием медикаментов и (или) произойдет перевод на этап. Следует начинать использовать препарат по прибытии (поступлении) в отделение интенсивной терапии.

2. Клотримазол: таблетки 10 мг перорально 4 раза в сутки в течение 1 мес.

Е. Вакцинация до трансплантации.

1. Гепатит А и гепатит В.

а. Вакцина против гепатита А и гепатита В (твинрикс).

і. Для пациентов с отрицательным результатом на антитела к вирусу гепатита А и на антитела к поверхностным антигенам вируса гепатита В.

іі. График приема.

а. Ускоренный график для пациентов в стационаре, ожидающих трансплантацию: 1 мл внутримышечно (дельтовидная мышца) на 0-й, 1-й и 3-й нед.

б. Обычный график приема для больных, находящихся на амбулаторном лечении и ожи-

дающих трансплантацию: 1 мл внутримышечно (дельтовидная мышца) на 0-й, 1-й и 6-й нед.

ііі. Повторный анализ на титры через месяц после прохождения полного курса; если результат отрицательный, следует ввести еще одну дополнительную дозу.

б. Вакцина против гепатита А (Havrix, VAQTA).

і. Для пациентов, у которых имеется отрицательный результат только на антитела к гепатиту А.

іі. Назначают 1 мл внутримышечно (дельтовидная мышца) сразу и на 6-м мес.

с. Вакцина против гепатита В (Engerix-B, Recombivax HB).

і. Для пациентов, у которых имеется отрицательный результат только на антитела к поверхностным антигенам вируса гепатита В.

іі. График приема.

а. Ускоренный график для пациентов в стационаре, ожидающих трансплантацию: 1 мл внутримышечно (дельтовидная мышца) на 0-й, 1-й и 3-й нед.

б. Обычный график приема для пациентов, находящихся на амбулаторном лечении и ожидающих трансплантацию: 1 мл внутримышечно (дельтовидная мышца) на 0-м, 1-м и 3-м мес.

ііі. Повторный анализ на титры через месяц после прохождения полного курса; если результат отрицательный, следует ввести еще одну дополнительную дозу.

2. Вакцина – пневмококковая полисахаридная (Pneumovax 23).

а. Назначают 0,5 мл подкожно или внутримышечно (дельтовидная мышца или середина бедра) перед трансплантацией.

б. Необходимо повторять каждые 3–5 лет.

3. Вакцинация против гриппа.

а. Нужно назначать в сезон гриппа (октябрь–март).

б. Назначают 0,5 мл внутримышечно (дельтовидная мышца) – 1 раз в сезон.

4. Вакцинация против столбняка.

а. Пациенты моложе 65 лет.

і. Столбнячный анатоксин, ослабленный дифтерийный анатоксин, коклюш (столбняк, дифтерия, бесклеточный коклюш) (Tdap, Adacel™).

а. Пациентам, ожидающим трансплантацию, назначают одну дозу вакцины Tdap, если они не проходили повторной вакцинации против столбнячной сывороткой в течение последних 2 лет.

• Необходимо повторить иммунизацию против коклюша.

- 1 доза вакцины Tdap заменяет 1 дозу активной противостолбнячной сыворотки.

- Последующие вакцинации противостолбнячной сывороткой проводят каждые 5–10 лет после вакцинации до трансплантации.

- Особенно важна вакцинация для людей, наиболее подверженных коклюшу (медицинские работники, контактирующие с маленькими детьми).

- b. Дозировка: 0,5 мл внутримышечно.

- b. Пациенты старше 65 лет.

- i. Столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин (противостолбнячная сыворотка).

- a. Активная иммунизация, если пациенту не проводили повторную вакцинацию в течение последних 5–10 лет.

- Последующие вакцинации каждые 5–10 лет после вакцинации до трансплантации.

- Дозировка: 0,5 мл внутримышечно (дельтовидная мышца).

- 5. Вакцинация против ветряной оспы.

- a. Если результат на титры ветряной оспы отрицателен, то больным, включенным в Лист ожидания на трансплантацию, необходимо выполнять вакцинацию, назначаемую подкожно, объемом 0,5 мл однократно.

- b. Инфекционисты не рекомендуют пациентам подвергаться трансплантации в течение по крайней мере 3 нед после проведения вакцинации.

- c. Вакцинацию желательнее выполнять в дельтовидную мышцу.

- 6. Вакцинация против папилломавируса (кардасил).

- a. Для небеременных женщин – кандидатов на трансплантацию в возрасте 9–26 лет.

- b. Назначают 0,5 мл внутримышечно сразу же и на 2-м и на 6-м мес.

- c. Центр по контролю заболеваний рекомендует назначение первой вакцинации для пациентов женского пола в возрасте 11–12 лет, но если вакцинацию ранее не проводили, – то в возрасте 13–26 лет.

- d. Минимальный интервал между вакцинациями: между первой и второй вакцинацией – 4 нед; между второй и третьей – 12 нед.

- 7. Вакцинация против вируса опоясывающего лишая (зоставакс, Zostavax).

- a. Можно предложить взрослым пациентам старше 60 лет без противопоказаний.

- b. Противопоказания: гиперчувствительность, злокачественная опухоль, затрагивающая костный мозг или лимфатическую систему, имму-

нодефицит, проведение иммуносупрессивного лечения и беременность.

- c. Рекомендации инфекционистов.

- i. Не следует выполнять трансплантацию в течение 3 нед после проведения вакцинации.

- ii. Не нужно откладывать трансплантацию для того, чтобы назначить вакцинацию против вируса ветряной оспы пациентам, нуждающимся в срочной пересадке.

- iii. Больные могут сами решить, необходима ли им вакцинация против вируса ветряной оспы, если:

- a) не известно, уменьшит ли это возможность заболевания после трансплантации;

- b) не рекомендуется проводить трансплантацию в течение 3 нед после вакцинации;

- c) расходы на данный вид вакцинации не входят в государственную программу бесплатной медицинской помощи престарелым и программы других медицинских страховых компаний.

- F. Вакцинация после трансплантации.

- 1. Вакцина пневмококковая полисахаридная (Pneumovax 23).

- a. Назначение: 0,5 мл подкожно или внутримышечно (дельтовидная мышца или середина бедра) каждые 3–5 лет.

- 2. Вакцинация против гриппа.

- a. Необходимо назначать в сезон гриппа (октябрь–март).

- b. Назначение: 1 мл внутримышечно (дельтовидная мышца) – 1 вакцинация в сезон.

- c. Члены семьи больного также должны получать прививку против гриппа ежегодно.

- d. Рекомендуется назначение спрея fluMist (интраназально, живая вакцина) пациентам, перенесшим трансплантацию, и членам их семей.

- i. Тем не менее польза от применения вакцины в форме ингаляции может перевесить риск у определенных больных в случае недостатка инактивированной вакцины (например, у пациентов без отторжений и (или) без стабильного режима иммуносупрессии).

- e. Больным, перенесшим трансплантацию, можно назначить вакцину против гриппа, если прошло больше 1 мес после операции.

- 3. Столбнячный анатоксин.

- a. Повторная иммунизация: 0,5 мл внутримышечно (дельтовидная мышца) каждые 5–10 лет.

- b. Информацию о вакцинации против столбняка см. в подразделе «Вакцинация перед трансплантацией» в разделе «Столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин, коклюш».

Г. Таблица 1. Иммуноглобулин для лечения гепатита В (HBIG) у реципиентов трансплантата сердца, получивших орган от HBc-положительных доноров – перитрансплантационный период

Продукт (препарат) HBIG	Препарат Nabi HB (312 ME/мл, без тиомеризола)	
Показания	HBIG используют для создания пассивного иммунитета у людей, контактировавших с вирусом гепатита В или объектами с положительной реакцией на австралийский антиген (например, сыворотка крови, плазма, кровь, жидкости организма)	
Выборка пациентов	Доноры с общим положительным тестом на вирус гепатита В (с отрицательной реакцией на австралийский антиген) и реципиенты с серонегативным результатом на вирус гепатита В	
Наблюдение доноров	Необходимо как можно скорее получить количественный анализ донорской ДНК на вирус гепатита В Координаторы на предварительной стадии перемещают образцы крови из аллотрансплантационной лаборатории в клиническую вирусологическую лабораторию для получения количественного анализа донорской ДНК на вирус гепатита В Вниманию координаторов на предварительной стадии: •проинструктируйте команду заготовки о необходимости выделить специальную пробирку для сыворотки крови (красная или желтая пробка) •добавьте пометку «Количественный анализ ДНК на вирус гепатита В» в пункт «Вирус Эпштейна–Барр/Токсоплазма» и передайте факс в аллотрансплантационную лабораторию Вниманию координаторов на постоперационной стадии: •количественные результаты ДНК доноров должны быть отправлены по факсу в посттрансплантационный центр •необходимо уведомить о результатах координаторов, работающих на дому	
Противовирусная профилактика	10 000 ME HBIG внутривенно – 1 доза после прибытия в отделение реанимации и интенсивной терапии (~32 мл препарата Nabi Hb в 250 см ³ физраствора в течение часа)	
Дозировка и назначение	Прием предварительно назначаемых медикаментов за 30 мин до инъекции Дифенгидрамин – 25 мг внутривенно/перорально 1 раз Ацетаминофен – 500 мг ректально/перорально 1 раз Ламивудин – 100 мг внутривенно ежедневно	
Побочные эффекты HBIG	Эритема на месте инъекции Головная боль Миалгия Общее недомогание Тошнота, рвота Крапивница Анафилаксия (редко)	Реакции на введение: гипотензия гиперемия головокружение боль в пояснице озноб жар В этих случаях следует уменьшить скорость вливания
Наблюдение после трансплантации	Количественный анализ ДНК на вирус гепатита В, анализ функций печени, анализ на австралийский антиген, анализ на антитела к поверхностным антигенам вируса гепатита В каждые 3 мес в течение года (безотносительно к результатам количественных анализов ДНК у доноров на вирус гепатита В)	
Консультации	Отделение инфекционных заболеваний и гепатологии	

Стандартное лечение после трансплантации

А. Антигиперлипидемические препараты.

1. Ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим А (HMG-CoA) редуктазы (статины).

а. Статины рекомендованы для пациентов с трансплантатом сердца не только для лечения гиперлипидемии: отмечена их способность сокращать риск отторжения трансплантата и появления коронарной васкулопатии.

б. Статины начинают вводить/повторно применять после трансплантации, как только пациент переведен в палату (отделение сестринского ухода), при том, что он принимает другие пероральные препараты и при результатах анализа функции печени в пределах нормы.

с. Правастатин, симвастатин, аторвастатин – наиболее часто используемые препараты.

і. Правастатин имеет наименьшее влияние.

ii. Таблица 2. Уменьшение уровня жиров в крови и лекарственное взаимодействие с наиболее часто используемыми статинами (в процентах)

Препарат	Дозировка (% снижения уровня липопротеинов низкой плотности)	Лекарственное взаимодействие
Правастатин	10 мг (22%) 20 мг (32%) 40 мг (34%)	Субстраты: CYP3A4 (незначительно) Ингибция: CYP2C8/9 (слабая), 2D6 (слабая), 3A4 (слабая)
Симвастатин	20 мг (38%) 40 мг (34%)	Субстраты: CYP3A4 (значительно) Ингибция: CYP2C8/9 (слабая), 2D6 (слабая) Ингибиторы CYP3A4 могут увеличить уровень/действие симвастатина Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами рекомендует ограничить использование симвастатина 80 мг из-за возможного риска повреждения мышц Ранее не используемое назначение симвастатина в виде совместного применения с циклоспорином противопоказано
Аторвастатин	10 мг (39%) 20 мг (43%) 40 мг (50%) 80 мг (60%)	Субстраты: CYP3A4 (значительно) Ингибция: CYP2C8/9 (слабая) Ингибиторы CYP3A4 могут увеличить уровень/действие симвастатина Совместное применение с циклоспорином может вызвать риск миопатии
Розувастатин	5 мг (40%) 10 мг (50%)	Субстраты: CYP3A4 (незначительно), CYP 2C19 (незначительно), CYP3A4 (незначительно)

2. Производные фиброевой кислоты: фенофибрат (трайкор), гемфиброзил (лопид).

3. Эзетимиб (зетия).

В. Антигипертензивные препараты.

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина.

2. Блокаторы кальциевых каналов: дилтиазем CD, амлодипин.

а. Дилтиазем уменьшает метаболизм (циклоспорин > такролимус) и повышает концентрацию сыворотки. Может быть полезным при лечении гипертензии у пациентов с субтерапевтическими уровнями.

б. Амлодипин обнаруживает такое же действие, как и дилтиазем с ингибитором кальциневрина. Влияние на уровень ингибиторов кальциневрина незначительно либо отсутствует.

3. Гидралазин.

4. Гидрохлортиазид.

5. Альфа-блокаторы.

6. При трансплантации сердца обычно не используют бета-блокаторы, потому что денервированное сердце зависит от катехоламиновой стимуляции бета-адренорецепторов миокарда для вентрикулярного функционирования.

С. Профилактика остеопороза.

1. Карбонат кальция – 500 мг и витамин D – 200 IU (международные единицы) (Oscal+D) – 1 таблетка перорально 3 раза в сутки.

а. Дополнительная доза витамина D может быть рекомендована ревматологом.

2. Бисфосфонат.

а. Алендронат (фосамакс): 70 мг перорально каждую неделю **или** ризедронат (актонель) 35 мг перорально каждую неделю.

и. Применение: данные препараты следует принимать, запивая одним стаканом воды, прежде всего утром, как минимум за 30 мин до первого приема пищи или жидкости в этот день. После приема этих препаратов нужно подождать как минимум 30 мин, прежде чем принимать что-либо еще. Надо оставаться в положении сидя или стоя в течение 30 мин сразу же после приема препарата и до первого приема пищи, чтобы снизить вероятность болей в желудке.

б. Бисфосфонатная терапия обычно продолжается на протяжении всего курса приема стероидов.

3. Все пациенты осматриваются ревматологом для назначения терапии, направленной на профилактику остеопороза.

D. Мочегонные средства.

1. Петлевые диуретики.

2. Тиазидные диуретики.

Е. Желудочно-кишечная профилактика.

1. Ингибиторы протонной помпы.

а. Омепразол (прилосек): 20 мг перорально каждый день в течение 6–12 мес (или эквивалентный по составу препарат).

Ф. Добавление электролитов.

1. Добавление магния.
 - а. Оксид магния: 400 мг перорально 3 раза в сутки; дозы корректируются при необходимости.
 - б. Лактат магния (Mag-tab SR) может быть выбран для тех, у кого есть непереносимость оксида магния.
 - и. У Mag-tab SR лучшее оральное всасывание, чем у оксида магния, поэтому требуется меньше таблеток в день и снижается частота диареи.
2. Добавление калия (при необходимости).
- Г. Противодиабетические препараты.
 1. Инсулин.
 2. Препараты, которые принимаются внутрь.
3. Пациенты с диабетом осматриваются эндокринологом для контроля за течением диабета.
- Н. Разное, неплановое лечение.
 1. Лечение в случае гиперплазии десен (гипертрофического гингивита)
 - а. Консультация пародонтолога.
 - б. Пробное использование азитромицина (Z-Рак согласно назначению) или метронидазола.
 - с. Учитывайте переход с циклопорина на такролимус.

А. Таблица 3. Рекомендуемая частота проведения биопсий миокарда после трансплантации сердца. (Все биоптаты проверяются на клеточное и гуморальное отторжение)

Время после пересадки	Частота проведения биопсий
1-й мес	Еженедельно
2-й мес	Каждые 2 нед
С 3-го по 6-й мес	Каждые 4–6 нед
С 7-го по 9-й мес	Каждые 6–8 нед
С 10-го по 12-й мес	Каждые 8 нед
С 13-го по 24-й мес	Каждые 3 мес
С 25-го по 36-й мес	Каждые 4 мес
С 37-го по 60-й мес	Каждые 6 мес
>60 мес	Нет установленного расписания проведения биопсий: их выполняют, исходя из клинических показаний

График проведения биопсий

Частота проведения биопсий может меняться в индивидуальном порядке.

В. Вариабельность частоты проведения биопсий зависит от истории отторжений у каждого пациента. Таким образом, повторные биопсии, следующие за случаями отторжения, должны быть выполнены в течение 1–3 нед после оттор-

жения, а их проведение зависит от тяжести отторжения и клинического состояния больного.

Схема оценки биоптатов

Заключения по биопсиям сердца дает патоморфолог, который анализирует ткани сердца, полученные в результате биопсии, под микроскопом. Патоморфолог классифицирует (ранжирует) результаты в соответствии со шкалой, которая была разработана Международным обществом трансплантации легких и сердца (International Society of Lung and Heart Transplantation, ISHLT). В зависимости от классификации результатов может быть назначено лечение.

1. Таблица 4. Предложенная ISHLT оценка степени клеточной реакции отторжения по результатам биопсии

Степень	Интерпретация	Лечение
0R	Нет отторжения	Лечение не назначают
1R	Легко выраженная реакция	Лечение не назначают
2R	Средне выраженная реакция	Лечение назначают
3R	Сильно выраженная реакция	Лечение необходимо (обычно в больнице)

2. Подозрение на гуморальное отторжение возникает, когда с помощью метода флюоресцирующих антител обнаруживают осаждение компонента (компонентов C4d и C3d).

а. Биопсия положительна на гуморальное отторжение = AMR 1.

б. Биопсия отрицательна на гуморальное отторжение = AMR 0.

Обучение реципиента после трансплантации

А. По прибытии в стационар после пересадки сердца каждый реципиент получает образовательную брошюру для пациентов, прошедших трансплантацию.

В. Трансплантационный координатор проводит формальное и неформальное обучение пациента по индивидуальной программе до его выписки.

С. Реципиенты трансплантата сортируют и принимают свои лекарства под присмотром медицинского персонала. Программа самолечения начинается в течение 24–48 ч с момента прибытия пациента в стационар (если позволяет его клиническое состояние).

Д. Другие обучающие собеседования и консультации, предшествующие выписке.

1. Посттрансплантационный координатор: для обсуждения плана амбулаторного лечения.

2. Менеджер программы по реабилитации сердца.

3. Врач-диетолог.

4. Клинический фармацевт, специализирующийся на трансплантологии.

5. Сертифицированный преподаватель по диабету (если у реципиента есть диабет); пациент также обучается самостоятельно делать самому себе инъекцию инсулина.

Е. Планируются занятия, проводимые различными представителями медицинского персонала, для просвещения реципиентов трансплантатов и их семей по разным вопросам, связанным с трансплантацией. Их посещение настоятельно рекомендуется, если позволяет клиническое состояние.

Последующее плановое наблюдение – см. таблицу посещений (Приложение 1)

А. Рекомендуемая частота визитов для последующего планового наблюдения после трансплантации сердца основывается на расписании биопсий (указанном выше). Во время каждого визита проводят информирование пациента относительно поддержания здоровья и профилактических мер.

В. Плановые исследования должны быть выполнены во время каждой последующей биопсии миокарда.

1. Анализ крови.

а. Общий анализ крови с лейкограммой.

б. Биохимическое исследование (определение концентраций общего белка, альбумина, кальция, глюкозы натощак, общего билирубина, щелочной фосфатазы, АсАТ, АлАт, Na, K, Cl, CO₂, азота мочевины, креатинина).

с. Определение концентрации магния в сыворотке крови.

д. Содержание лекарственных препаратов (минимальный уровень): циклоспорин, такролимус, сиролимус.

2. Анализ мочи.

3. ЭКГ в 12 отведениях.

4. Рентгенография органов грудной клетки (переднезадняя и латеральная проекции).

С. Дополнительные лабораторные тесты после трансплантации.

1. Липидный спектр крови натощак, определяемый спустя 1, 3, 6, 12 мес, далее ежегодно и по клиническим показаниям.

2. У пациентов с диабетом – уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) спустя 3, 6, 9, 12 мес, далее не реже 2 раз в год.

а. Американская диабетическая ассоциация рекомендует проверять уровень гликированного гемоглобина раз в 3 мес у пациентов с неконтролируемым диабетом и 2 раза в год – с контролируемым.

3. Выявление ДНК ЦМВ методом ПЦР спустя 1, 2, 3, 4, 6 и 12 мес.

а. Если у донора были обнаружены антитела ЦМВ, а у реципиента – нет, необходимо делать тест на наличие ДНК ЦМВ каждые 2 нед в течение 6 мес, далее – ежемесячно в течение первого года.

б. Если у донора были обнаружены ЦМВ-антитела, а у реципиента – нет, при этом ДНК ЦМВ поддается обнаружению, следует проводить тест на наличие ДНК ЦМВ каждые 2 нед в течение года.

с. Возможно, необходимо усилить мониторинг после лечения криза отторжения.

4. Концентрация IgG в сыворотке крови спустя 1, 2 и 3 мес.

а. Возможно, необходимо усилить мониторинг после лечения криза отторжения, а также после подозрения на инфекцию или ее лечения.

5. Тест на антитела ВИЧ спустя 6 мес.

6. Анализ на маркеры вирусных гепатитов спустя 6 мес.

Д. Катетеризация правых отделов сердца (RHC).

1. Проводят во время каждой биопсии в течение всего периода госпитализации.

2. Выполняют при каждой катетеризации левых отделов сердца (LHC) и по клиническим показаниям.

Е. Катетеризация LHC.

1. Проводят на исходном этапе (в течение 6 нед после трансплантации) и ежегодно в течение 5 лет, далее – каждые 1–2 г.

2. Если ежегодная катетеризация LHC откладывается, должна быть проведена добутаминовая эхокардиография (ЭхоКГ).

3. Внутрисосудистое УЗИ (IVUS).

а. Проводят на исходном этапе катетеризации и через 1 г.

б. IVUS используют для выявления пациентов с повышенным риском раннего развития васкулопатии.

Ф. ЭхоКГ.

1. ЭхоКГ проводят на 1-й нед после трансплантации, далее – ежегодно и по клиническим показаниям.

Г. Тест AlloMap® (регистрация экспрессии генов).

1. Неинвазивный метод выявления пациентов с низким риском возникновения острой клеточной реакции отторжения.

а. Количественное исследование в реальном времени методом ПЦР.

б. Используют алгоритм для перевода экспрессии генов, связанной с клеточной реакцией отторжения, в объективную шкалу (0–40).

с. Нижние значения отражают низкую вероятность средней/тяжелой реакции отторжения ($\geq$ степени 2R).

2. Использование теста молекулярной экспрессии AlloMap® индивидуально.

Н. Тест для оценки иммунной функции.

1. Проба для обнаружения клеточно-опосредованного иммунитета в популяции, подвергнутой иммуносупрессии.

а. Концентрацию аденозинтрифосфорной кислоты в стимулированных клетках CD4 используют как показатель активности лимфоцитов.

2. Применяют преимущественно для идентификации пациентов со значительной иммуносупрессией.

3. Проводят на исходном этапе при прекращении иммуносупрессии или при развитии инфекции или злокачественной опухоли.

Приложение 1. Таблица наблюдения после трансплантации сердца

	Месяцы													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13–24	25–36
Осмотр	Каждую нед	Каждые 2 нед	Каждые 4–6 нед	Каждые 4–6 нед	Каждые 4–6 нед	Каждые 4–6 нед	Каждые 6–8 нед	Каждые 6–8 нед	Каждые 6–8 нед	Каждые 8 нед	Каждые 8 нед	Каждые 8 нед	Каждые 3 мес	Каждые 4 мес
Эндомио-кардиальная биопсия (EMB)	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр
Клинический анализ крови (CBC)														
Метаболический профиль или Ca, Mg, Ph? (CMP)	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр
Уровни медикаментов ²														
УЗ-артерио-графия (UA) ЭКГ	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр
R-графия грудной клетки (CXR)	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр	Каждый осмтр
Уровень липидов	X		X			X						X	Каждый год	Каждый год
HbA1c ³			X			X			X			X	Каждые 6 мес	Каждые 6 мес
CMV-DNA, если D+/R-	X	X	X	X	Каждые 2 нед	X	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴		
IgG	X	X	X									X		
Toxo			X											
IgG/IgM						X								
ВИЧ														
Удаленная панель гепатита						X								
Катетеризация RHC	X											X	Каждый год	Каждый год
Катетеризация LHC	X ⁵											X	Каждый год	Каждый год
IVUS	X ⁵											X	Каждый год	Каждый год
ЭхоКГ	1 нед											X	Каждый год	Каждый год
Иммунные тесты (Imm Fun)	X ⁵													

¹ Через 2 г. после трансплантации частота применения ЕМВ может быть индивидуализирована.
² В зависимости от режима: циклоспорин, такролимус, сиролимус, минимальные уровни (подбираемые в зависимости от дозы). Уровни микрофеноловой кислоты не следует подбирать планово, только по клинической необходимости.
³ Американская диабетическая ассоциация рекомендует проверять уровень гликированного гемоглобина 1 раз в 3 мес у пациентов с неконтролируемым диабетом и 2 раза в год – с контролируемым.
⁴ Если у донора были обнаружены антитела ЦМВ, а у реципиента – нет, и эти антитела видеоизменют серологическую специфичность, следует проводить тест на наличие ДНК ЦМВ каждые 2 нед в течение года.
⁵ Исследования на исходном уровне выполняются в течение 6 мес после трансплантации.