

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**

Критерии отбора пациентов для пересадки сердца

Все пациенты, которым рекомендована трансплантация, подвергаются строгой медицинской, психологической и социальной оценке. На основании этой оценки, предыдущей медицинской документации и психосоциологической информации Комиссией по лечению прогрессирующей сердечной недостаточности (*Advanced Heart Failure Treatment Committee – AHFTC*) принимается решение относительно желательности сердечной трансплантации для пациентов с серьезным функциональным ухудшением без консервативных или хирургических лечебных вариантов.

Определенные рекомендации критериев отбора и факторы, которые необходимо учитывать для трансплантации сердца (*M.R. Mehra at al. // J. Heart Lung Transplant; 25:1024–42*), включают следующее:

I. Рекомендации для сердечно-легочного тестирования с нагрузкой, чтобы регулировать список пересадок.

A. Тест на максимальную сердечно-легочную нагрузку (*CPX*) определен как тест с отношением дыхательного обмена (*RER*) > 1,05 к достижению анаэробного порога при оптимальной фармакологической терапии.

1. Пиковый VO_2 (дебет кислорода) ≤ 14 мг/кг/мин при отсутствии толерантности к бета-адреноблокаторам.

2. Пиковый $VO_2 \leq 12$ мг/кг/мин при отсутствии толерантности к бета-адреноблокаторам.

3. Пиковый $VO_2 < 50\%$ прогнозируется.

II. Факторы риска, требующие внимательного рассмотрения после сердечной трансплантации.

Выбор кандидата основан на суммарном итоге факторов риска, а не на наличии индивидуальных факторов риска.

A. Необратимая легочная гипертензия т.е. не корректируемая с помощью инотропной или сосудорасширяющей терапии (относительное противопоказание).

1. Резистентность легочных сосудов (*PVR*) > 5 ед. Вудса.

2. Индекс *PVR* > 6.

3. Транспульмональный градиент (*PA-PCW*) (капилл. давл.-коррел. с давл. в лег. арт.) > 16–20 мм рт.ст.

4. *PAS* (сист. давл. в лег. арт.) > 60 мм рт.ст. + любое из вышеупомянутого связано с увеличенным риском отказа правых отделов сердца и смерти.

B. Возраст.

1. Пациентов следует рассматривать для трансплантации, если их возраст 70 лет или старше.

2. Пациентов старше 70 лет можно рассматривать, если они соответствуют строгим критериям.

C. Индекс массы тела.

1. Индекс массы тела (*BMI*) перед пересадкой более 35 кг/м² или идеальная масса тела (*PIBW*) более 140% от должной является относительным противопоказанием.

2. Потеря массы тела должна быть принудительной, чтобы достигнуть *BMI* менее 30–35 кг/м² или *PIBW* менее 140% от должной перед внесением в список.

3. Пациентов с *BMI* 30–35 кг/м² тщательно оценивают на индивидуальной основе.

4. *BMI* менее 20 кг/м² связан с увеличенным риском.

D. Онкологический анамнез.

1. Имеющиеся многочисленные новообразования лечат удалением, радиотерапией или химиотерапией, что приводит к их излечению или ремиссии.

2. При наличии онкологии трансплантацию следует рассматривать, когда риск рецидива опухоли мал, исходя из типа опухоли, реакции на терапию и отрицательных результатов обследования на наличие метастазов.

3. Время ожидания перед пересадкой на фоне ремиссии новообразования зависит от вышеупомянутых факторов; условное время не должно соблюдаться.

Е. Диабет

1. Повреждение органов в конечной стадии из-за диабета кроме непролиферативной ретинопатии или плохой контроль уровня глюкозы в крови ($HbA_{1c} > 7,5$), несмотря на оптимальные усилия (относительное противопоказание).

Ф. Почечная функция.

1. Почечная функция должна быть оценена, используя оценку скорости клубочковой фильтрации ($eGFR$) или клиренса креатинина на фоне оптимальной терапии.

2. Наследственные почечные заболевания должны быть исключены с помощью УЗИ почек, исследований на наличие протеинурии и стеноза почечной артерии. Пациенты с сахарным диабетом должны быть полностью обследованы на наличие почечных заболеваний при помощи сбора суточной мочи, оценки протеинурии, УЗИ почек и консультации нефролога.

3. Необратимая почечная дисфункция – $eGFR < 30$ мл/мин (относительное противопоказание), если только не запланирована одновременная пересадка почки.

4. Когда $eGFR \leq 40$ мл/мин может потребоваться консультация нефролога.

Г. Заболевание периферических сосудов (PVD).

1. Клинически тяжелая симптоматическая цереброваскулярная болезнь, не подлежащая реваскуляризации (противопоказание).

2. Если PVD ограничивает реабилитацию, и реваскуляризация как вариант непригодна (относительное противопоказание).

Н. Использование табака (курение).

1. Санитарно-просветительная работа о важности отказа от табака и сокращения пассивного курения должна быть выполнена перед пересадкой и продолжаться на протяжении всего времени до и после пересадки.

2. Активное курение табака (относительное противопоказание) в течение предыдущих 6 мес является фактором риска сокращения выживания после пересадки.

3. Принципы Кливлендской клиники пересадки сердца относительно никотина.

i. Наш центр поддерживает рекомендации Ассоциации трансплантации паренхиматозных органов штата Огайо (OSOIC) в том, что пациенты не должны курить перед занесением в список на трансплантацию в течение 6 мес с тщательным контролем, зафиксированным документально.

ii. Период воздержания может быть вновь оценен комиссией, так как состояние больного может ухудшиться. Если пациент сделал попытку остаться некурящим и если больные определены как пациенты низкого уровня риска рецидива табакокурения, необходимый период воздержания может быть уточнен (скорректирован).

iii. Во время нахождения в Листе ожидания тест на уровень никотина проводят каждые 4 нед.

iv. Если у пациента выявлен положительный результат во время ожидания или если больной и (или) члены его семьи сообщают об использовании никотиновых продуктов (с зафиксированным документально уровнем котинина), пациент должен повторить 6-месячный период воздержания. Ему нужно рекомендовать участие в программе прекращения курения.

v. После пересадки больные, которые возвращаются к использованию никотина (курению), наиболее вероятно не будут иметь права на повторную трансплантацию.

I. Зависимость от веществ.

1. Для пациентов с недавней (24 мес) историей употребления алкоголя или наркотической зависимости может быть рассмотрена структурированная реабилитационная программа, если возможность трансплантации рассматривается.

2. У пациентов с сохраняющейся зависимостью от различных веществ (включая алкоголь) пересадка сердца не должна производиться.

J. Психосоциологические проблемы.

1. Психосоциологическая оценка должна включать оценку способностей пациента дать информированное согласие и выполнить инструкции по медикаментозному лечению, наряду с оценкой систем социальной поддержки.

2. Задержка умственного развития или слабые умения могут быть расценены как относительное противопоказание.

3. Недостаточное согласование схем приема препаратов – фактор риска для отторжения трансплантата и смертности.

4. Также оценивают прошлый и настоящий психиатрические статусы и их [возможное] воздействие на функционирование [органа] после пересадки.

K. Легочный фактор.

1. Серьезное первичное заболевание легких с $FEV^{1*} < 1$ л.

2. Легочный эмбол со сроком ≤ 4 нед.

L. Печеночный фактор.

1. Первичная болезнь печени, которая сократила бы продолжительность жизни.

2. Необратимая печеночная дисфункция, не оправданная сердечной недостаточностью.

M. Инфекция, вызывающая диагностические трудности/сепсис.

N. Любое другое заболевание, которое, возможно, ограничит выживание после трансплантации.

O. Предшествующая трансплантация сердца.

1. Для пациентов с обширной ишемической васкулопатией (CAV) рекомендуется консультация для повторной трансплантации, если пациент симптоматический и (или) у него развилась уменьшенная фракция изгнания и (или) сердечная недостаточность.

2. Повторная трансплантация в случае фульминантного острого отторжения на ранних сроках после трансплантации не поощряется из-за плохих результатов.

III. Дополнительные аспекты.

A. Нерезидентные иностранцы.

1. Человек представил разрешение Правительства Соединенных Штатов на временный въезд в США с такими целями, как: туризм, бизнес, образование, медицинское обслуживание или временная занятость.

2. Согласно политике Службы обеспечения донорскими органами – UNOS (6.3 Аудит (контроль)), «комиссия будет рассматривать действия каждого трансплантационного центра, являющегося участником UNOS, где нерезидентные иностранные реципиенты составляют более чем 5% реципиентов любого конкретного типа органа от умершего донора».

Оценка трансплантата сердца

1 Фаза – Определение стадии сердечной недостаточности:

1. *H&P* (анамнез и физикальный осмотр) или последующее наблюдение выполняет специалист по сердечной недостаточности/кардиолог-трансплантолог Кливлендской клиники.

2. Плановые анализы крови: содержание *СМР* (цитидинмонофосфат), развернутый общий анализ крови, исследование уровня магния, фосфата, мочевой кислоты, *TFTs* (исследования функции

щитовидной железы), липидного профиля, *GGT* (гамма-ГТФ), *ALR* (альдегидредуктазы), *BNP* (мозговой натрийуретический пептид), отношения *PT/INR* (протромбиновый индекс/международный нормализованный индекс), *HgbA1c* (анализ на определение уровня гликированного гемоглобина *A1c* в крови), *ABO* (определение групповой принадлежности крови по системе *ABO*), *TRCABO* (*var.* – определение антигенов системы *ABO* на тромбоцитах), *СК* (креатинкиназа), *СКМВ* (креатинкиназа-*МВ*), тропонина, амилазы, липазы.

3. Анализ мочи.

4. Рентген грудной клетки в прямой (*P/A*) и боковой проекциях.

5. Электрокардиограмма (ЭКГ).

6. Допплер-эхокардиограмма.

7. Проба с дозированной физической нагрузкой на беговой дорожке.

8. Проверка устройства (для пациентов с постоянным вживленным кардиостимулятором (*PPM*) или имплантированным кардиовертер-дефибриллятором (*ICD*)).

9. Клиническая эффективность – для пациентов с устройством *CRT* (*var.* – устройства для ресинхронизации сердечного ритма с дефибриллятором или водителем ритма).

Дополнительные исследования, проводимые кардиологом (основанные на истории болезни):

1. Катетеризация правых отделов сердца (*RHC*).

2. Катетеризация левых отделов сердца (*LHC*).

3. Компьютерная томография грудной или брюшной полости.

4. Магнитно-резонансная томография сердца (для пациентов без постоянного вживленного кардиостимулятора – *PPM* или имплантированного кардиовертер-дефибриллятора – *ICD*).

5. Позитронно-эмиссионная томография (*Pet scan*) с использованием дипиридамола, рубидия, радиофармпрепарата фтордезоксиглюкозы – *FDG* (наличие ишемии и жизнеспособность для возможного *DOR* или высокий риск необходимости аортокоронарного шунтирования – *CABG*).

6. Токсикологический анализ мочи.

7. Уровень никотина (котинина) в крови.

Фаза II – Оценка состояния трансплантата:

1. Дополнительные анализы крови: уровень гидроксида 25-ОН-витамина *D*, паратиреоидного гормона – *PTH* (интактная кровь), специфического простатического антигена – *PSA* (мужчины), общего/свободного тестостерона (мужчины), иммунные функциональные пробы.

* Объем форсированного выдоха (*forced expirant volume*).

2. Лабораторные исследования трансплантата (титр цитомегаловируса – *CMV*, токсоплазмы, уровень иммуноглобулина *G* – *IgG*, титр вируса простого герпеса – *HSV*, титр ВИЧ, вирусологическое обследование на гепатит и тест на гепатит *A*, группа анализов на вирус Эпштейна–Барр – *EBV*, титр вируса ветряной оспы – *VZV*, уровень общего и сифилитического иммуноглобулина *G*, количественный анализ глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – *G-6-PD*, если есть аллергия на сульфаниламиды).

3. Активность ренина плазмы (*PRA*) и типирование тканей: пробирки с 4 зелеными, 2 красными, 1 фиолетовой крышками (первичный скрининг).

4. Только активность ренина плазмы (*PRA*): пробирки с 2 красными крышками (антитела реципиента).

5. Психосоциологическая оценка.

6. Дуплексное ультразвуковое исследование для исключения стеноза сонной артерии.

7. Неинвазивные исследования артерий нижних конечностей (*PVR*), чтобы исключить хромоту.

8. Исследования легочной функции с помощью анализа крови на газы и кислотно-основное состояние (*ABG*) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (*DLCO*).

9. УЗИ брюшной полости для исключения аневризмы брюшной аорты (*AAA*), оценки печени на наличие цирроза.

10. Измерение плотности костной ткани и клиническая оценка остеопороза.

11. Катетеризация правых отделов сердца – *RHC* (если не была проведена в Фазе I).

Консультации (на усмотрение врача):

1. Кардиоторакальных специалистов.

2. **Офтальмолога** – для исключения диабетической ретинопатии.

3. **Пульмолога.**

4. **Инфекциониста.**

5. **Нефролога.**

6. **Ангиолога.**

7. Мазок Папаниколау или медицинское заключение.

8. Маммограмма или медицинское заключение.

9. Стоматолога или открепительное письмо.

10. Колоноскопия или открепительное письмо.

11. Дерматолога.

12. Другие исследования, какие считаются нужными.

Коды состояний Службы обеспечения донорскими органами (*UNOS*)

Статус 1A: Кандидата со Статусом 1A госпитализируют и он получает, по крайней мере, одно из следующих устройств или методов лечения на месте:

1. Механическую поддержку кровообращения [для профилактики] острой гемодинамической декомпенсации (т.е. вспомогательное устройство для желудочка) продолжительностью 30 сут или менее, полностью искусственное сердце, внутриаортальную контрпульсацию, экстракорпоральный мембранный оксигенатор.

2. Механическую поддержку кровообращения в течение 30 сут или менее в связи с осложнениями, связанными с устройством (госпитализация не требуется).

3. Механическую вентиляцию.

4. Введение однократной большой дозы инотропного препарата (т.е. добутамина $\geq 7,5$ мкг/кг/мин, милринона $\geq 0,5$ мкг/кг/мин, допамина 7,5 мкг/кг/мин или адреналина 0,02 мкг/кг/мин) или многократное (комплексное) введение инотропных препаратов плюс непрерывный гемодинамический мониторинг (действительно в течение 7 сут).

5. Пациент, который не соответствует критериям, определенным выше в пунктах 1–4, может быть отнесен к статусу 1A, если госпитализирован с предполагаемым сроком жизни менее 7 сут (действительно в течение 7 сут и требует повторной аттестации каждые 7 сут для рассмотрения Региональным наблюдательным советом *UNOS*).

Статус 1B: Кандидат со Статусом 1B получает, по крайней мере, одно из следующих устройств или методов лечения на месте:

1. Имплантированное вспомогательное устройство для желудочка продолжительностью более 30 сут.

2. Непрерывное вливание инотропных препаратов.

Статус 2: Кандидата, который не соответствует критериям для Статуса 1A или 1B, относят к Статусу 2.

Статус 7: Кандидат, отнесенный к Статусу 7, считается временно неподходящим, чтобы получить трансплантат, и поэтому неактивным в Листе ожидания.

Последовательные оценки, тесты и другие вмешательства перед трансплантацией

Период амбулаторного ожидания.

А. Наблюдение в клинике Кливленда.

1. Амбулаторные больные Статуса 1В: каждый месяц как минимум. Наблюдение пациентов местным врачом каждые 1–2 нед, основанное на клинической стабильности.

2. Амбулаторные больные Статуса 2: каждые 3–4 мес как минимум.

В. Оценки и тесты.

1. Лабораторные [т.е. *СМР* (цитидинмонофосфат), общий анализ крови (*СВС*), протромбиновый индекс – *РТ*] (каждые 3–4 мес).

2. Катетеризация правых отделов сердца – *RHC* (каждые 3–6 мес).

3. Определение активности ренина плазмы (каждые 3–4 мес или по мере необходимости при переливаниях).

4. Одновременное определение группы крови, резус-фактора и проведение скрининга антител (ежегодно или по мере необходимости при переливаниях).

5. Консультация стоматолога (каждые 6 мес.).

6. ЭКГ, снятая во время физических упражнений с нагрузкой для определения потребности миокарда в кислороде – *MVO₂ stress test* (ежегодно и по необходимости для обоснования решения о включении/исключении из списка).

7. Рентген грудной клетки – *CXR* (ежегодно).

8. Обследование на туберкулез (ежегодно).

9. Недавняя иммунизация (см. раздел Антибактериальная профилактика).

10. Для женщин.

а. Гинекологическое обследование [лиц старше 18 лет] (ежегодно).

б. Маммограмма [лиц старше 40 лет] (ежегодно).

с. Мазок Папаниколау (каждые 2–3 года, если предыдущий был отрицательным).

11. Для мужчин старше 50 лет.

а. Уровень специфического простатического антигена – *PSA* (ежегодно).

С. Повторное стадирование болезни каждые 12 мес для подтверждения в качестве кандидатуры для трансплантации сердца.

1. Катетеризация правых отделов сердца (*RHC*) и ЭКГ, снятая во время физических упражнений с нагрузкой для определения потребности миокарда в кислороде – *MVO₂ stress test* согласно политике Ассоциации трансплантации паренхиматозных органов штата Огайо (*Ohio Solid Organ Transplantation Consortium – OSOTC*), если не проводили на предыдущих приемах.

Протокол периода стационарного ожидания.

А. См. оценки периода амбулаторного ожидания и тесты со следующими исключениями:

1. Активность ренина плазмы – *PRA* (каждый месяц и по мере необходимости).

2. Катетеризация правых отделов сердца – *RHC* (повторная оценка необходима каждые 3 мес или как требуется клинически).

3. Лабораторные исследования по плану.

4. Одновременное определение группы крови, резус-фактора и проведение скрининга антител (по мере необходимости при переливаниях).

Протокол десенсибилизации

А. У пациентов с повышенной активностью ренина плазмы (*PRA*) из-за распространения анти-*HLA*-антител есть более высокая вероятность положительной индивидуальной (*crossmatch*) совместимости крови с конкретным донором.

1. Цель индивидуальной совместимости крови – предотвращение гиперострого отторжения во время трансплантации и ускоренного серьезного острого отторжения в течение 1-й нед после пересадки.

В. Протокол десенсибилизации чрезвычайно индивидуализирован для каждого пациента. Решение о лечении основано на вероятности приемлемой допустимой индивидуальной совместимости крови.

С. До трансплантации используют разнообразные методы уменьшения повышенной активности ренина плазмы – *PRA* (> 80%).

1. Плазмаферез.

2. Внутривенное введение иммуноглобулина (*IVIG*).

3. Циклофосфамид.

4. Мофетила микофенолат.

5. Другие иммунодепрессивные агенты, включая Ритуксимаб.

6. Комбинированная терапия.

Д. Редко требуется отрицательная проспективная (потенциальная) индивидуальная совместимость крови (*crossmatch*). Обычно решение принять донора и план иммунодепрессии основаны на действительной индивидуальной совместимости крови.

Критерии донора

В дополнение к иммунологическим переменным на выбор соответствующего донора могут влиять другие факторы, такие как размер тела и масса тела потенциального реципиента или наличие легочной гипертензии.

А. Влияние размера и массы тела на оптимальное совмещение донора с потенциальным реципиентом:

1. Донор, имеющий массу тела, большую или меньшую массы тела потенциального реципиента в пределах 25%, идеален, но масса тела – нестабильный показатель размера сердца и его функционирования.

2. Хотя успешная пересадка возможна от донора, масса тела которого составляет менее 50% массы тела реципиента, этого следует избегать у потенциальных кандидатов с наличием легочной гипертензии, которая не улучшается или излечивается при помощи нитроглицерина (NTG), милринона или других фармакологических стратегий.

3. Масса тела – не единственный детерминант размера сердца. Вообще, сердца меньше у доноров-женщин или тучных людей, и поэтому у них более низкие остальные сердечные функциональные показатели, что является факторами, которые нужно принять во внимание, выбирая подходящего донора.

В. Специальные потребности кандидатов на трансплантацию с легочной гипертензией:

1. Потенциальные реципиенты, страдающие стойкой (стабильной) легочной гипертензией, подвергаются риску из-за повышенной частоты осложнений и смертности после пересадки в связи с отказом правых отделов сердца.

2. Чтобы снизить этот риск, такие пациенты должны получить сердце от доноров, превышающих их размеры.

Донорские критерии (возможно приемлемые).

А. Из-за растущего числа людей, ждущих пересадки, которая связана с длительными периодами ожидания и увеличенным уровнем летальности, существует огромный стимул для расширения донорского пула с помощью исследования пределов приживления донорского трансплантата. Некоторые из этих спорных областей были испытаны со значительным успехом в нашем центре трансплантологии и обсуждены по следующим разделам:

1. Возраст.

Возраст донора старше 50 лет традиционно считали независимым фактором риска развития осложнений и летальности после пересадки. Ретроспективный анализ опыта по использованию пожилых доноров с 1990 г. по настоящее время в нашем центре показал хорошие результаты. При использовании пожилых доноров мы не отметили негативного воздействия на выживание. Разумное использование пожилых доноров приемлемо, если нет выраженного(ых):

а. Заболевания коронарных артерий (CAD).

б. Прогрессирующего сахарного диабета.

с. Заболевания коронарных артерий (CAD), выявленного при коронарной вазографии.

д. Эхокардиографических (ЭхоКГ) и ЭКГ-нарушений и отсутствует тяжелая левожелудочковая гипертрофия (LVH).

2. Серология.

Доноры с определенными положительными серологическими тестами, такими как гепатит С, могут также подойти для согласованного потенциального реципиента Статуса 1, у которого повышенный риск летального исхода.

а. Разумное использование доноров с гепатитом С основано на том факте, что обычно требуется 10–15 лет после заражения вирусом для появления симптомов болезни.

б. Принимая во внимание, что смертность пациентов, ждущих пересадки, составляет приблизительно 20% ежегодно, а средняя продолжительность жизни после пересадки – 10 лет, следует рассматривать использование доноров с гепатитом С для определенных больных, которые находятся в критическом состоянии.

с. При гепатите С могут быть использованы стратегии противовирусного лечения.

д. Органы доноров с гепатитом С используют только после того, как реципиенты дают информированное согласие.

3. Умеренная левожелудочковая дисфункция

Доноры с умеренной левожелудочковой дисфункцией могут также подойти для некоторых кандидатов при наличии следующих показателей:

а. Коронарные артерии без патологии.

б. Отсутствие выраженной патологии клапанов.

с. Отсутствие выявленных заболеваний сердца.

д. Хорошее функционирование донорского сердца подтверждено катетеризацией правых отделов сердца.

е. Требования к инотропной поддержке не чрезмерные.

ф. Повреждение сердца не выражено.

Донорские критерии, которые необходимы.

А. Отсутствие выраженного заболевания коронарных артерий (CAD).

В. ЭКГ без признаков перенесенного инфаркта или текущей ишемии, не забывая о том, что одна только смерть мозга может привести к значительным изменениям ЭКГ.

С. Тяжелая травма головного мозга может вызвать обратимую левожелудочковую дисфункцию (LV); это не должно препятствовать использованию органа, если гемодинамика и результаты ЭхоКГ приемлемы.

D. Правожелудочковая дисфункция (RV) в большинстве случаев является противопоказанием для пересадки сердца из-за проблем, связанных с правым желудочком (RV) после пересадки:

1. Правожелудочковая дисфункция (RV) может наблюдаться вторично в дополнение к гипергидратации вследствие инфузий кристаллоидов во время реанимационных мероприятий.

2. Если время позволяет, а специалисты из группы восстановления почечной функции считают целесообразным, можно попытаться применить мочегонные средства наряду с нитроглицерином и обратное положение Тренделенбурга, чтобы определить, может ли работа правого желудочка (RV) быть улучшена.

3. Если разгрузка правого желудочка (RV) улучшает работу и гемодинамика пациента хорошо поддерживается, сердце может оказаться подходящим для пересадки.

4. Контроль путем катетеризации легочной артерии призван помочь разграничению между первичной и вторичной правожелудочковой дисфункцией (RV) из-за острой легочной гипертензии.

E. Отсутствие ранее в истории болезни длительной остановки сердца или реанимационных мероприятий.

F. Присутствие инфекции, сепсиса, лейкоцитоза или положительных гемокультур учитывается, но не исключает приемлемость для пересадки.

1. В таких случаях инфекционное отделение (ID) должно быть извещено как можно скорее после пересадки для введения антибиотика соответствующего спектра активности.

a. Инфекции, которые дисквалифицируют донора:

- ВИЧ 1, 2.
- Вирус человеческого T-клеточного лейкоза (HTLV-I, II).
- Положительная реакция на наличие австралийского антигена в крови (HBsAg)⁺.
- Бешенство, западный нильский вирус, лимфоцитарный вирус хориоменингит (если обнаружены или подозреваются).
- Энцефалит или менингоэнцефалит неизвестной этиологии.
- Болезнь Шагаса.
- Активный (открытый) туберкулез (TB), аспергиллез, другие инвазивные грибковые инфекции; некоторые невылеченные бактериальные инфекции.

b. Инфекции, при наличии которых донор может быть использован при особых обстоятельствах:

· Обнаружение вируса человеческого T-клеточного лейкоза – HTLV-I, II (реципиент в тяжелом состоянии).

· Реакция на наличие австралийского антигена отрицательная (HBsAg)⁻, а на наличие HBsAg-антител – положительная (HBsAb)⁺, («ядерно-положительный донор» используется, особенно для непеченочного реципиента (со здоровой печенью) или с печенью, подвергнутой интенсивной профилактике; предпочтительно для вакцинированного реципиента).

· Положительная реакция на наличие вируса гепатита C – HCV⁺ (часто для реципиента в тяжелом состоянии или для реципиента HCV⁺).

· Бактериальные инфекции донора.

G. Наличие длительной гипотонии учитываются, но она не является противопоказанием, если данные ЭхоКГ приемлемы.

H. Минимальная зависимость от инотропных средств (т.е. требуется менее 10 мкг/кг/мин допамина, чтобы поддержать систолическое кровяное давление – SBP выше 90 мм рт.ст.).

I. Поддержание соответствующих гемодинамических параметров не должно зависеть от амринона, милринона или добутамина.

J. Отсутствие ВИЧ-инфекции или развитого гепатита C.

K. Если применена сердечная катетеризация – отсутствие существенного блока коронарной артерии.

1. Если блок коронарной артерии присутствует, но исправим ангиопластикой, сердце может все еще быть приемлемым для пересадки реципиенту высокого риска.

2. В общем наличие блока в дистальной левой главной (коронарной) артерии или в проксимальной левой передней нисходящей артерии исключает приемлемость для пересадки.

L. Необходимо исключение активной злокачественной опухоли, кроме ограниченных опухолей головного мозга.

Приобретение донорских сердец

A. Приобретение органа.

1. Как только подходящий донор определен, ставится в известность группа обеспечения.

2. Группа обеспечения подтверждает заключение о смерти мозга и группу крови по системе АВ0, получает результаты серологических анализов, а хирург обследует сердце донора.

3. Группа обеспечения, имея результаты всех оценок, связывается с хирургом-трансплантологом, который принимает окончательное решение принять или отклонить сердце.

4. Органы получают из центров в пределах ограниченного радиуса (~1300 миль), чтобы сократить время ишемии.

а. Время холодной ишемии: время с момента наложения зажима в больнице донора до момента его снятия у реципиента в нашем учреждении.

В. Вся информация о доноре (включая пол, возраст, причину смерти и т.д.) конфиденциальная и не должна сообщаться реципиенту.

Медикаментозое лечение

А. Обычно используемые иммунодепрессивные агенты.

1. Глобулин анти timоцитарный, кроличий (Thymoglobulin®).

а. Показания.

1. Индукционная терапия у сенсibilизированных пациентов (больные с высокой активностью ренина плазмы – PRA_s во время пересадки при консультации профильной – Allogene лабораторией).

2. Индукционная терапия по отложенным протоколам применения ингибитора кальциневрина (CNI).

б. Механизм действия: иммунодепрессант; поликлональная смесь иммуноглобулина (IgM/IgG), выработанная у кроликов против Т-timoцитов человека. Эффект после внутривенного введения: сокращение всех циркулирующих субпопуляций лимфоцитов.

с. Дозировка (см. таблицу для фактических доз).

1. Начальная доза: 1,5 мг/кг внутривенно – IV (по вызову из операционной – OR).

2. Последующие дозы: 0,5–1,5 мг/кг (IV).

3. Суммарные дозы.

а. Индукция: 6 мг/кг.

б. Отторжение: 10 мг/кг.

4. Дозы, вычисленные на основе идеальной массы тела.

Идеальная масса тела (IBW). Мужчины: 50 кг + [2,3 x кол-во дюймов* сверх 5 футов**].

Идеальная масса тела (IBW). Женщины: 45 кг + [2,3 x кол-во дюймов сверх 5 футов].

5. Таблица. Стандартная дозировка глобулина анти timоцитарного у взрослых пациентов*** с пересаженным сердцем (дозы округлены к самому близкому размеру ампулы).

Идеальная масса тела	~1,5 мг/кг	~1 мг/кг	~0,75 мг/кг	~0,5 мг/кг
<50 кг	75 мг	50 мг	25 мг	25 мг
55 кг	75 мг	50 мг	50 мг	25 мг
60 кг	100 мг	50 мг	50 мг	25 мг
65 кг	100 мг	75 мг	50 мг	25 мг
70 кг	100 мг	75 мг	50 мг	25 мг
75 кг	125 мг	75 мг	50 мг	50 мг
>80 кг	125 мг	75 мг	50 мг	50 мг

6. Глобулин анти timоцитарный назначают ежедневно, поскольку дозы корректируются на основе предыдущей реакции.

а. Рекомендуемые корректировки дозы глобулина анти timоцитарного.

Число CD3 (абсолютное количество)	> 100	50–100	25–50	< 25
Тромбоциты	> 100K	75–100K	50–75K	< 50K
Корректировка дозы глобулина анти timоцитарного	1 мг/кг	0,75 мг/кг	0,5 мг/кг	Стабильная доза

Примечание: К – одна тысяча (1000).

д. Способ приема (применения).

1. Скорость введения лекарственного средства: вливать первую дозу в течение более чем 6 ч.

а. Если первая доза нормально воспринята, последующие дозы могут быть применены более чем через 4 ч.

2. Концентрация: 0,5 мг/мл в физиологическом растворе (NS) или в 5% растворе декстрозы в воде.

3. Предварительные лекарства: применять (вводить) за 30 мин – 1 ч.

а. Ацетаминофен (Тайленол) 650 мг перорально/ректально (PO/PR).

б. Дифенгидрамин (Бенадрил) 25 мг перорально/внутривенно (PO/IV).

с. (+/-) Гидрокортизон 100 мг внутривенно – IV (может быть ненужным, если пациент принимает стероиды внутривенно).

4. Вводить струйно через центральную (подключичную) вену, чтобы минимизировать риск развития флебита и тромбоза.

5. Если наступает инфузионная реакция, уменьшить скорость вливания наполовину.

* 1 дюйм = 2,54 см.

** 1 фут = 30,48 см.

*** Дозы должны быть индивидуально подобраны на основе клинического сценария пациента.

е. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

а. Факторы иммунной активации: число *CD3*, *CD2* (процентное и абсолютное); ежедневно.

б. Общий клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов; ежедневно.

с. Основные жизненные показатели (пульс, АД и т.д.).

2. Побочные реакции:

а. Инфузионная реакция (лихорадка и озноб).

б. Тромбоцитопения, лейкопения.

с. Инфекция.

д. Развитие злокачественной опухоли.

е. Анафилаксия.

2. Базиликсимаб (Симулект®).

а. Использование: индукционная терапия у пациентов с почечной дисфункцией (креатинин сыворотки крови – *SCr* > 1,6 мг/дл) во время хирургического вмешательства без высокой активности ренина плазмы – *PRAs* (повышение чувствительности).

б. Механизм действия: химерный (гибридный, рекомбинантный) (мышинный/человеческий) антагонист рецепторов интерлейкина-2. Направлен против цепи интерлейкина-2R-альфа (*CD25*) на активированные Т-лимфоциты и является мощным ингибитором интерлейкина-2, который содействует активации лимфоцитов; критически важный алгоритм лечения в клеточной иммунной реакции, участвующей в отторжении аллотрансплантата.

с. Дозировка.

1. Начальная доза: 20 мг внутривенно в течение 1 ч после возвращения из операционной (в день операции).

2. Вторая доза: 20 мг внутривенно (на 4-е сут после операции).

д. Способ приема (применения).

1. Дозы вливать на протяжении более чем 20–30 мин.

2. Концентрация: 20 мг / 50 мл в физиологическом растворе (*NS*) или в 5% растворе декстрозы в воде.

3. Премедикации не требуется.

е. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

а. Общий клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов; ежедневно.

б. Почечная функция: уровень креатинина сыворотки крови (*SCr*), азота мочевины крови (*BUN*); ежедневно.

с. Основные жизненные показатели (пульс, АД и т.д.).

2. Побочные реакции:

а. Аллергические реакции.

б. Базиликсимаб, как представляется, не увеличивает уровень или серьезность отрицательных воздействий в клинических испытаниях.

с. Присоединение инфекции.

д. Развитие злокачественной опухоли.

3. Стероиды

а. Использование: начальная иммунодепрессия до и после ортотопической трансплантации сердца (*Orthotopic Heart Transplant – ОНТ*).

б. Механизм действия: у кортикостероидов есть множественные механизмы действия, включая противовоспалительную активность, иммунодепрессивные свойства и антипролиферативное действие.

с. Дозировка.

1. Метилпреднизолон 10 мг/кг внутривенно в операционной по мере необходимости (максимальная доза – 1 г).

2. Метилпреднизолон 125 мг внутривенно каждые 8 ч x 3 дозы (первая доза спустя 8 ч после дозы, введенной во время операции), затем 16 мг внутривенно ежедневно, пока соблюдается режим «ничего через рот» (*NPO*).

3. Преднизон: 20 мг перорально ежедневно (однократно в случае приема пероральных препаратов).

д. Способ применения.

1. Внутривенное введение.

а. Скорость вливания:

i. Капельное внутривенное введение: 1 г / 100 мл на протяжении минимум 10–20 мин.

ii. Внутривенное струйное введение: назначается не более чем 500 мг на протяжении минимум 2–3 мин.

б. Концентрация: 1 г / 100 мл в физиологическом растворе (*NS*) или в 5% растворе декстрозы в воде (капельное внутривенное вливание).

2. Пероральный прием.

а. Способ введения [любой другой] меняется на пероральный прием, как только начинается прием пероральных препаратов.

i. Если применяют назогастральный зонд / зонд для искусственного кормления *Сорпак*, можно раскрошить таблетку преднизона и использовать зонд для его введения.

б. Постепенно уменьшать дозу спустя 3 мес после каждой отрицательной биопсии на 2,5 мг, пока ежедневная доза не достигнет 10 мг.

с. Дальнейшее уменьшение дозы и решение сократить прием преднизона – на индивидуальной основе.

d. Принимайте во внимание использование *Immune Fun* и (или) *AlloMap*, чтобы формировать решения относительно сокращения объема иммунодепрессии.

3. Перерасчет перорально: внутривенно (PO:IV).

a. Преднизона 5 мг перорально = метилпреднизолон 4 мг внутривенно.

e. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

a. Основной биохимический анализ крови (основная метаболическая панель) (электролиты, глюкоза крови); ежедневно.

2. Побочные реакции:

a. Появление гипергликемии, диабета.

b. Артериальная гипертензия.

c. Язвы.

d. Гиперлипидемия.

e. Отеки.

f. Появление прыщей.

g. Присоединение инфекции.

h. Развитие синдрома Кушинга.

i. Гиперлипидемия.

j. Остеопороз.

k. Гипогаμμαглобулинемия.

4. Микофенолата мофетил (СеллСепт®)

a. Использование.

1. Профилактика отторжения органа (используют в сочетании с другими иммунодепрессивными агентами).

2. Первичная иммунодепрессия после ортотопической трансплантации сердца (*Orthotopic Heart Transplant – ОНТ*).

b. Механизм действия: МРА (микофеноловая кислота) вызывает мощное неконкурентное ингибирование инозин-монофосфат-дегидрогеназы, таким образом вновь блокируя синтез нуклеотидов гуанозина; поскольку пролиферация лимфоцитов зависит от независимого каскада реакций для синтеза пурина, она ингибируется.

c. Дозировка.

1. Начальная дозировка: 1000 мг внутривенно/перорально каждые 12 ч.

2. Целевая доза: 1500 мг каждые 12 ч.

3. Максимальная доза: 1750 мг каждые 12 ч.

d. Способ применения.

1. Пероральный прием.

a. Первоначально применять пероральную суспензию, если используют назогастральный зонд/зонд для искусственного кормления *Сотрак*.

b. Не вскрывайте капсулы, не раскалывайте, не крошите таблетки.

c. Принимайте отдельно от нейтрализующих кислоту средств (особенно Mg^{++} , Al^{+++}) за 2 ч и более.

d. Генерический препарат (дженерик) используют в стационарных и амбулаторных условиях.

2. Внутривенное введение.

a. Используют, если у пациента имеется кишечная непроходимость или введен назогастральный зонд, когда прием перорально невозможен.

b. Вводят на протяжении минимум 2 ч.

c. Концентрация: дозы 500 мг и более в 250 мл 5% раствора декстрозы в воде (например, 1000 мг / 250 мл).

3. Пересчет перорально: внутривенно (PO:IV): микофенолата мофетил PO = IV.

e. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

a. Полный анализ крови (тромбоциты, лейкоцитарная формула, гемоглобин, гематокрит).

i. Дозы остаются прежними или уменьшаются в случаях присоединения инфекции и (или) лейкопении с содержанием лейкоцитов в крови, равным или менее 4×10^9 л.

b. Минимальные уровни микофеноловой кислоты.

i. Обычные уровни микофеноловой кислоты не рекомендуются.

ii. Достижение минимальных уровней может быть показано в случаях подозрения на наличие токсичности или дисфункции трансплантата.

iii. Минимальный уровень препарата, сохраняющийся в течение 12 ч после введения дозы или непосредственно до введения следующей дозы.

iv. Диапазон: 2–4 мг/дл.

v. Объем/размер: 1 мл; тип: плазма; туба/контейнер: литий-гепарин *PST (Lt. Green)* или *EDTA* (сиреневый).

vi. Метод лабораторного контроля: высокоэффективная жидкостная хроматография.

2. Побочные реакции:

a. Гастроинтестинальные побочные эффекты: диарея, рвота, боль в животе.

b. Супрессия костного мозга.

c. Аллергические реакции.

d. Присоединение инфекции.

e. Развитие злокачественных новообразований.

5. Такролимус (Програф®)

a. Использование.

1. Профилактика отторжения органа (используют в сочетании с другими иммунодепрессантами).

2. Предпочтительный ингибитор кальциневрина (CNI) для начальной иммунодепрессии после ОНТ.

а. Исключения для использования такролимуса в качестве ингибитора кальциневрина первой линии – на усмотрение врача-трансплантолога, но должны быть ограничены для пациентов, относимых к группе низкого риска отторжения (не афроамериканец, мужчины старше 50–60 лет, с отрицательной индивидуальной совместимостью крови).

б. Механизм действия: такролимус связывается с FK-связывающим белком (FKBP), этот комплекс ингибирует кальциневрин и таким образом ингибирует пролиферацию T-лимфоцитов, ингибируя выработку IL-2 и других цитокинов T-лимфоцитами.

с. Способ применения и дозировка.

1. Инициирование терапии.

а. Пациенты без индукционной терапии: первоначально прием такролимуса подъязычно или через зонд для искусственного кормления *Corpak* при условии гемодинамической устойчивости с хорошим диурезом и свыше 6 ч после трансплантации.

і. Начальные дозы.

1. Если пациенту более 60 лет или его масса тела менее 70 кг: 0,5 мг подъязычно или через зонд для искусственного кормления *Corpak* каждые 12 ч.

2. Если пациенту менее 60 лет и его масса тела более 70 кг: 1 мг подъязычно или через зонд для искусственного кормления *Corpak* каждые 12 ч.

3. Увеличивайте дозу постепенно, по 0,5–1 мг, чтобы достигнуть целевого минимального уровня.

іі. Капсулы такролимуса могут быть применены подъязычно, для чего капсулу вскрывают и содержимое помещают под язык пациента.

1. Для быстрого воздействия капсулы могут быть применены подъязычно, чтобы избежать внутривенного введения.

2. Дозировка та же самая, как и при пероральном приеме.

ііі. Раствор такролимуса (0,5 мг/мл) доступен в виде приготовленной для немедленного приема лекарственной формы в аптеке и может быть введен через зонд для искусственного кормления *Corpak*.

іv. Переходите на капсулы, принимаемые перорально, как только начинается прием пероральных препаратов.

б. Для чувствительных пациентов и больных группы повышенного риска лечащий врач может выбрать внутривенное использование такролимуса.

і. Начальная внутривенная доза.

1. 0,01 мг/кг/сут; начинайте введение позднее, чем через 6 ч после операции при условии гемодинамической устойчивости с хорошим диурезом.

а. Рецепт выписывать в мг/ч.

б. Таблица преобразования дозы такролимуса (мг/кг/сут в мг/ч).

Истинная масса тела	0,01 мг/кг/сут	Скорость введения (такролимус, 1 мг/250 мл)
50 кг	0,02 мг/ч	5 мл /ч
60 кг	0,03 мг/ч	7,5 мл/ч
70 кг	0,03 мг/ч	7,5 мл/ч
80 кг	0,03 мг/ч	7,5 мл/ч
90 кг	0,04 мг/ч	10 мл/ч
100 кг	0,04 мг/ч	10 мл/ч

с. Скорость введения: непрерывно вводите ежедневную дозу более чем 24 ч.

д. Концентрация: 1 мг/250 мл 5% раствора декстрозы в воде.

е. При переходе от внутривенного на пероральное введение прекратите вливание, как только назначена пероральная доза.

2. Дозировка поддерживающих препаратов.

а. Увеличивайте дозу постепенно, по 0,5–1 мг, чтобы достигнуть целевого минимального уровня.

б. Дозы уменьшайте со временем, по мере изменения целевых уровней.

с. Генерический препарат (джеренерик) используют в стационарных и амбулаторных условиях.

і. Пациентам даны инструкции сообщать координаторам, если генерический препарат изменяется, чтобы можно было отслеживать его уровни.

3. Пересчет перорально: внутривенно (PO:IV):

а. Внутривенная доза такролимуса составляет ~ 25% от полной ежедневной пероральной дозы.

б. При пересчете пероральной дозы на внутривенную вычислите полную ежедневную пероральную дозу, разделите на 4 и вводите полную ежедневную дозу на протяжении 24 ч.

Пример: 2 мг такролимуса перорально 2 раза в сутки = 1 мг такролимуса внутривенно на протяжении 24 ч.

д. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

а. Минимальные уровни такролимуса в крови.

і. Минимальный уровень препарата, сохраняющийся в течение 12 ч после введения дозы или непосредственно до введения следующей дозы.

іі. Если введение внутривенное, проверяйте уровень, делая анализы утром (уровень будет в устойчивом состоянии).

ііі. Если дозировка пероральная, проверяйте минимальный уровень спустя 2 сут после коррекции дозы.

iv. Объем/размер: 2 мл; тип: цельная кровь; туба/контейнер: EDTA* (сиреневый).

v. Метод лабораторного контроля: хемиллюминесцентный иммунологический анализ на микрочастицах (СМИА).

b. Основная метаболическая группа (почечная функция, электролиты, глюкоза); ежедневно.

c. Основные жизненные показатели (пульс, АД и т.д.).

2. Целевые минимальные уровни для такролимуса.

Месяцы после трансплантации	Целевой уровень
0–3	10–15 нг/мл
4–12	8–12 нг/мл
Более 12	6–9 нг/мл, если функция почек стабильна, 5–8 нг/мл, если дисфункция почек значительна

Примечание: целевые уровни будут ниже, если использовать ингибитор кальциневрина (CNI) в комбинации с mTOR**-ингибиторами (сиролимусом или эверолимусом), вследствие усиления действия иммуносупрессоров.

3. Побочные реакции:

a. Нефротоксичность (может развиваться на любом этапе лечения).

b. Гиперкалиемия.

c. Гипомагниемия.

d. Гипергликемия.

e. Артериальная гипертензия.

f. Нейротоксичность (парестезии, тремор, судороги).

g. Анафилаксия.

h. Присоединение инфекции.

i. Развитие злокачественных новообразований.

6. Циклоспорин (Неорал®, Генграф®, Циклоспорин модифицированный).

a. Использование.

1. Профилактика отторжения органа (используют в сочетании с другими иммунодепрессивными агентами).

2. Хотя циклоспорин А (CSA) – не начальный предпочтительный ингибитор кальциневрина (CNI), он может быть использован на усмотрение врача-трансплантолога у пациентов, относимых к группе низкого риска отторжения (не афроамериканец, мужчины старше 50–60 лет, при отрицательной индивидуальной совместимости крови).

b. Механизм действия: циклоспорин связывается с циклофилином, этот комплекс ингибирует кальциневрин и таким образом ингибирует пролиферацию Т-клеток, ингибируя выработку IL-2 и других цитокинов Т-клетками.

c. Способ применения и дозировка.

1. Иницирование терапии.

a. Пациенты без индукционной терапии: первоначальное введение через зонд для искусственного кормления *Corpak* при условии гемодинамической устойчивости с хорошим диурезом и в срок свыше 6 ч после трансплантации.

i. Начальная доза: циклоспорин (Неорал®) 50 мг через зонд для искусственного кормления *Corpak* каждые 12 ч***.

ii. Циклоспорин (неорал) раствор (100 мг/мл) коммерчески доступен (возможно приобрести) и может быть введен через зонд для искусственного кормления *Corpak*.

iii. Переходите на капсулы, принимаемые перорально, как только начинается прием пероральных препаратов.

1. Убедитесь, что предписываете назначения специально для неорала.

iv. Дозы поддерживающих препаратов:

1. Увеличивайте дозу постепенно, по 25–50 мг, чтобы достигнуть целевого минимального уровня.

2. Если утренние и вечерние дозы отличаются, большую дозу (различия не более 25 мг) следует давать утром.

2. Пересчет перорально: внутривенно (PO:IV):

a. Внутривенная доза циклоспорина составляет ~30% полной ежедневной пероральной дозы.

i. При пересчете пероральной дозы на внутривенную вычислите полную ежедневную пероральную дозу, разделите на 3 и вводите полную ежедневную дозу на протяжении 24 ч.

ii. Пример: неорал 75 мг перорально 2 раза в сутки = циклоспорин 50 мг внутривенно на протяжении 24 ч.

iii. Концентрация: 25 мг/250 мл 5% раствора декстрозы в воде.

iv. Переходя с внутривенного на пероральное введение, отмените инфузии сразу после начала перорального приема.

d. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

a. Уровни циклоспорина в крови.

* Этилендиаминотетраацетат.

** «Мишени рапамицина млекопитающих» (*mammalian target of rapamycin*).

*** Если скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, пожалуйста, проконсультируйтесь с клиническим фармакологом и подберите дозу индивидуально.

i. Минимальный уровень препарата, сохраняющийся в течение 12 ч после введения дозы или непосредственно до введения следующей дозы.

ii. Если дозировка пероральная: проверяйте минимальный уровень спустя 2 сут после коррекции дозы.

iii. Если введение внутривенное: проверяйте уровень, делая анализы утром.

iv. Объем/размер: 2,5 мл; тип: цельная кровь; туба/контейнер: EDTA (сиреневый).

v. Метод лабораторного контроля: хемиллюминесцентный иммунологический анализ на микрочастицах (СМІА).

b. Основная метаболическая группа (почечная функция, электролиты, глюкоза); ежедневно.

c. Основные жизненные показатели (пульс, АД и т.д.).

2. Целевые минимальные уровни для циклоспорина.

Месяцы после трансплантации	Целевой уровень
0–3	300–350 нг/мл
4–2	200–250 нг/мл
Более 12	100–175 нг/мл, если функция почек стабильна, 50–100 нг/мл, если дисфункция почек значительна

Примечание: целевые уровни будут ниже, если использовать ингибитор кальциневрина (СNI) в комбинации с *mTOR*-ингибиторами (сиролимусом или эверолимусом), вследствие усиления действия иммуносупрессоров.

3. Побочные реакции:

a. Нефротоксичность (может развиваться на любом этапе лечения).

b. Артериальная гипертензия.

c. Гиперкалиемия.

d. Гипомагниемия.

e. Нейротоксичность (парестезии, тремор, судороги).

f. Гиперурикемия.

g. Гиперлипидемия.

g. Анафилаксия.

h. Присоединение инфекции.

j. Развитие злокачественных новообразований.

k. Гипертрофический гингивит.

l. Гирсутизм.

7. Сиролимус (Рапамун®).

a. Применение: хотя сиरोлимус не одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (*Food and Drug Administration, FDA*)

для применения при трансплантации сердца, он может быть рассмотрен для использования у пациентов после пересадки сердца в следующих ситуациях с учетом мнения врача:

1. Вызванная ингибиторами кальциневрина нефротоксичность без протеинурии (рекомендуется проконсультироваться с трансплантологом-нефрологом).

2. Обширная ишемическая васкулопатия (CAV) после пересадки.

3. Отсутствие толерантности к мофетилу микрофенолату.

4. Наличие цитомегаловируса (CMV) D+ R- наряду со вторичными рецидивирующими инфекциями.

5. Невосприимчивое стойкое отторжение трансплантата.

b. Механизм действия: мишени рапамицина млекопитающих (*mTOR*).

1. Сиролимус связывается с FKBP-25 и ингибирует ответ цитокина, а не выработку, таким образом предотвращая быстрое увеличение содержания в крови T-клеток.

2. Сиролимус – мощный ингибитор пролиферации B-клеток и выработки иммуноглобулинов (Ig).

c. Дозировка.

1. Начальная дозировка: 1–2 мг перорально ежедневно.

2. Дозы титруются, чтобы достигнуть минимального целевого уровня.

d. Способ применения.

1. Только пероральный прием, внутривенная форма недоступна.

a. Таблетки.

i. Не раскалывать, не крошить таблетки.

b. Раствор.

i. Смешать раствор с по крайней мере 2 унциями* только воды или апельсинового сока.

ii. Выпить разведенный раствор немедленно.

iii. Снова наполнить чашку с дополнительными 4 унциями воды или апельсинового сока и запить.

c. При использовании в сочетании с циклоспорином принимать сиरोлимус спустя 4 ч после дозы циклоспорина. Предполагается, что нет информации о раздельном приеме доз такролимуса.

e. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

a. Минимальный уровень сиरोлимуса в крови.

i. Минимальный уровень препарата сохраняется в течение 24 ч после введения дозы или непосредственно до введения следующей дозы.

* 1 унция: американская – 29,6 мл, английская – 28,4 мл.

ii. Объем/размер: 2,5 мл; тип: цельная кровь; труба/контейнер: *EDTA* (сиреневый).

iii. Метод: высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия.

b. Полный анализ крови (содержание тромбоцитов, лейкоцитарная формула, гемоглобин, гематокрит).

2. Целевые минимальные уровни.

a. Сиролимус: 5–15 мг/дл.

i. Целевые уровни будут ниже, когда сиरोлимус используют в сочетании с ингибитором кальциневрина (*CNI*) из-за синергизма иммунодепрессивного действия.

ii. Целевые уровни 10–15 мг/дл в периоде сразу после трансплантации и при нахождении на режиме без ингибитора кальциневрина (*CNI*).

iii. Достигайте минимального уровня в течение 7–10 сут после изменения дозы.

iv. Период полувыведения сиरोлимуса – более 60 ч, поэтому потребуется более 10 сут для достижения устойчивого состояния.

3. Побочные реакции:

a. Гиперлипидемия (холестерин и триглицериды).

b. Отек.

c. Гипертензия.

d. Анемия.

e. Тромбоцитопения.

f. Лейкопения.

g. Отсроченное заживление раны.

h. Пневмонит, легочный фиброз.

i. Развитие злокачественной опухоли.

8. Азатиоприн (Имуран®).

a. Применение:

1. Азатиоприн используют для поддержания иммунодепрессии в сочетании с ингибитором кальциневрина и стероидами.

2. Может использоваться у реципиентов трансплантата сердца при наличии активного гепатита C у реципиента или гепатита C – у доноров.

b. Механизм действия: азатиоприн – аналог пурина, который в естественных условиях расщепляется до 6-меркаптопурина, он влияет на синтез нуклеотида пурина и метаболизм и изменяет синтез и функцию РНК и ДНК.

c. Дозировка: начальная дозировка (внутривенно/перорально) – 2 мг/кг ежедневно.

d. Способ приема (применения).

1. Внутривенный.

i. Вводите более чем 30–60 мин.

ii. Концентрация: 1–2 мг/мл в физиологическом растворе (*NS*) или в 5% растворе декстрозы в воде.

2. Способ приема (применения) изменяется на пероральный, как только начинается прием пероральных препаратов.

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

e. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

i. Отсутствие контроля уровня препарата.

ii. Полный анализ крови (количество тромбоцитов, лейкоцитарная формула, гемоглобин, гематокрит).

Дозы сохраняются или уменьшаются, если содержание лейкоцитов в крови оказывается менее 4×10^9 л.

2. Побочные реакции.

i. Супрессия костного мозга, панцитопения.

ii. Гепатотоксичность.

iii. Сыпь.

iv. Лихорадка, озноб, дискомфорт.

v. Присоединение инфекции.

vi. Развитие злокачественной опухоли.