

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-1-127-137

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Н.Н. Колоскова¹, В.Н. Попцов¹, А.О. Шевченко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

На сегодняшний день трансплантация сердца остается «золотым стандартом» лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности. Применение иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде направлено на предотвращение развития острого отторжения трансплантата и является краеугольным камнем в ведении этих пациентов. Однако развитие побочных эффектов от приема иммуносупрессивных препаратов является причиной снижения качества и ограничения продолжительности жизни. Задача персонализации иммуносупрессивной терапии, с одной стороны, заключается в сохранении функции трансплантата, а с другой – в минимизации побочных эффектов, возникающих на фоне иммуносупрессии. Цель нашего обзора – провести анализ протоколов назначения иммуносупрессивной терапии у различных групп реципиентов после трансплантации сердца.

Ключевые слова: трансплантация сердца, иммуносупрессивная терапия, выживаемость реципиентов, лекарственное взаимодействие.

THE INDIVIDUAL TAILORING OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER HEART TRANSPLANTATION

N.N. Koloskova¹, V.N. Poptsov², A.O. Shevchenko^{1, 2}

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

Heart transplantation is the «gold standard» of treatment severe heart failure. Immunosuppressive therapy aimed at the prevention of acute allograft rejection is the cornerstone of post-transplant management. In addition to its direct effects, immunosuppressive therapy is also involved in the generation of a number of post-transplant morbidities that limit the long-term outcome of heart transplant recipients. Given these data it appears that the individual tailoring of immunosuppressive therapy is of paramount importance in determining the outcome of heart transplantation. The goal of immunosuppressive therapy is to prevent rejection of the transplanted heart, while minimizing drug-related effects, such as infection, malignancy, diabetes, hypertension, and renal insufficiency. This review aimed is to analyze the protocols for the appointment of immunosuppressive therapy in various groups of recipients after heart transplantation.

Key words: heart transplantation, immunosuppressive therapy, cardiac recipient survival, drug interaction.

На сегодняшний день трансплантация сердца остается единственным радикальным методом лечения пациентов с конечной стадией хронической сердечной недостаточности. По данным междуна-

родного регистра трансплантации сердца и легких (ISHLT), количество трансплантаций сердца, выполняемых в мире, в среднем составляет 3000 операций в год. Несмотря на достигнутые результаты

Для корреспонденции: Колоскова Надежда Николаевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

For correspondence: Koloskova Nadezhda Nikolaevna. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

послеоперационного ведения реципиентов с пересаженным сердцем, медиана выживаемости в течение года колеблется от 80 до 90% и 50–60% в течение последующих десяти лет. К причинам ограничения продолжительности жизни реципиентов относят хроническое отторжение трансплантата (болезнь коронарных артерий пересаженного сердца), побочные действия иммуносупрессивной терапии, инфекционные осложнения, а также исходную тяжесть реципиентов, которая связана с наличием коморбидной патологии в дотрансплантационном периоде.

До недавнего времени большинство центров использовали трехкомпонентный протокол иммуносупрессивной терапии у пациентов после трансплантации сердца, включавший в себя комбинацию ингибиторов кальциневрина (CNI), имуран (азатиоприн) и преднизолон. Внедрение в клиническую практику микофенолата мофетила (MMF), ингибиторов пролиферативного сигнала (mTOR) и моноклональных антител позволило расширить схемы иммуносупрессивной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. Несмотря на то что каждый из этих препаратов был предложен для снижения рисков развития тех или иных осложнений в отдаленном периоде после трансплантации сердца и увеличения медианы выживаемости реципиентов, ни один из них не показал статистически достоверных различий в улучшении функции трансплантата, выживаемости, а также снижении частоты развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Напротив, развитие таких побочных эффектов иммуносупрессивной терапии, как нефротоксичность, гиперлипидемия, посттрансплантационный сахарный диабет, злокачественные новообразования, является пусковым фактором снижения качества жизни и летальности в отдаленном послеоперационном периоде.

Цель нашего обзора состоит в анализе протоколов назначения иммуносупрессивной терапии у различных групп реципиентов после трансплантации сердца.

ТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Для лучшего понимания механизмов действия иммуносупрессивных препаратов необходимо понимать механизм аллоиммунного ответа на воздействие аллоантигена. Аллоиммунный ответ обеспечивается нормальной функцией главного комплекса гистосовместимости (MHC), гены которого кодируют белки клеточной поверхности и человеческие лейкоцитарные антигены (HLA). В ответ на воздействие аллоантигенов донора, представленных на поверхности антигенпрезентирующей клетки (АПК), в организме реципиента происходит активация нативных Т-лимфоцитов с быстрым увеличением их количества и дифференцировкой.

После распознавания аллоантигена активация Т-лимфоцита происходит двумя путями: 1-й путь – взаимодействие между CD3-рецептором Т-лимфоцита с молекулой главного комплекса гистосовместимости, находящегося на поверхности АПК; 2-й путь – взаимодействие между сигналами ко-стимуляции CD28 на поверхности Т-лимфоцита с CD80 и CD86 на поверхности АПК. В обоих случаях это запускает каскад последующих внутриклеточных реакций: увеличение концентрации кальция в цитоплазматическом ретикуле, активации кальциневрина, который, в свою очередь, активирует ядерный фактор активации Т-лимфоцитов (NF – AT). NF – AT, проникая в ядро клетки, активирует транскрипцию интерлейкина 2 (ИЛ-2), который, связываясь с рецептором ИЛ-2 на поверхности Т-лимфоцита, активирует mTOR, регулирующий клеточный цикл, приводя к быстрому увеличению Т-лимфоцитов [1, 2].

Иммуносупрессивная терапия условно может быть разделена на индукцию, препараты применяемые однократно в периоперационном периоде, и поддерживающую иммуносупрессию.

ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Использование индукционной терапии на ранних сроках позволяет предотвратить развитие острого и сверхострого отторжения трансплантата в раннем периоперационном и послеоперационном периодах, а также отсрочить назначение ингибиторов кальциневрина, что позволяет снизить риски развития острой почечной недостаточности на ранних сроках после трансплантации сердца. Однако при статистическом анализе достоверных различий в частоте острого отторжения в течение года после трансплантации, развитием болезни коронарных артерий и выживаемостью пациентов в отдаленном периоде, получавших и не получавших индукционную терапию перед операцией, не получено [3, 4].

К препаратам, применяемым в качестве индукционной терапии при трансплантации сердца, относят:

- иммуноглобулин антиtimoцитарный: тимоглобулин, АТГ, атгам;
- антагонисты рецепторов ИЛ-2: базиликсимаб, даклизумаб;
- анти-CD3 антитела: ОКТ3;
- анти-CD52 антитела: алемтузумаб.

По данным Международного регистра трансплантации сердца и легких (ISHLT), опубликованного в 2015 году, использование индукционной терапии у реципиентов, перенесших трансплантацию сердца за период с 2009-го по 2014 год, ненамного превышало 50%. Наиболее часто использовались антагонисты рецепторов ИЛ-2 (30%), поликлональные антилимфоцитарные антитела применялись в 21% случаев, анти-CD52 антитела – только у 2% реципиентов, нуждавшихся в трансплантации серд-

ца. В настоящее время ОКТЗ снят с производства и больше не используется в клинической практике в связи с высоким риском развития отрицательных побочных эффектов [5].

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия после трансплантации сердца включает в себя различные комбинации следующих групп препаратов:

- глюкокортикостероиды;
- ингибиторы кальциневрина (циклоспорин или такролимус);
- антиметаболиты (имуран или микофеноловая кислота);
- ингибиторы пролиферативного сигнала mTOR (эверолимус или сиролимус).

Механизм действия и основные эффекты иммуносупрессивных препаратов представлены в табл. 1 [6].

Ингибиторы кальциневрина. С началом эры применения ингибиторов кальциневрина в качестве базисной иммуносупрессивной терапии медиана выживаемости реципиентов после трансплантации сердца достоверно увеличилась и составляет 80–90% в течение первого года жизни и от 50 до 60%

в течение последующих 10 лет. Однако, несмотря на полученные результаты, использование ингибиторов кальциневрина сопряжено с рядом побочных эффектов, к которым в первую очередь относится нефротоксичность, и как следствие – развитие дисфункции почек [7]. Менее выраженными побочными эффектами ингибиторов кальциневрина считают развитие вторичной артериальной гипертензии, требующей проведения антигипертензивной терапии, тремор конечностей, косметические дефекты в виде разрастания десен и гирсутизма.

На сегодняшний день в клинической практике широко используются два ингибитора кальциневрина: циклоспорин и такролимус. Недавно проведенный метаанализ, включивший 952 пациента после трансплантации сердца и сравнивший циклоспорин с такролимусом, показал, что у реципиентов, принимавших такролимус, реже развивались такие побочные явления, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гирсутизм и гингивит, не было выявлено достоверных различий в частоте развития эпизодов острого отторжения трансплантата, цитомегаловирусной инфекции, злокачественных новообразований, почечной дисфункции, посттрансплантационного сахарного диабета, а также летальности в этих двух группах пациентов [8].

Таблица 1

Механизм действия и основные эффекты иммуносупрессивных препаратов
The mechanism of action and the main effects of immunosuppressive drugs

Препарат	Механизм действия	Эффект	Основные побочные эффекты (исключая инфекцию и новообразования)
Ингибиторы кальциневрина			
Такролимус	Блокирует кальциневрин	Замедление пролиферации и дифференцировки Т-клеток	Взаимодействие с другими лекарствами; нефротоксичность; нейротоксичность; артериальная гипертензия; дислипидемия; сахарный диабет
Циклоспорин	Блокирует кальциневрин	Замедление пролиферации и дифференцировки Т-клеток	Взаимодействие с другими лекарствами; нефротоксичность; нейротоксичность; артериальная гипертензия; дислипидемия; гингивит; гирсутизм
Антиметаболиты			
Микофенолата мофетил	Ингибирует клеточный цикл	Замедление пролиферации и дифференцировки Т- и В-клеток	Лейкопения, диспепсии
Азатиоприн	Ингибирует клеточный цикл	Замедление пролиферации и дифференцировки Т- и В-клеток	Панцитопения, лекарственный гепатит, панкреатит
Ингибиторы пролиферативного сигнала (mTOR)			
Эверолимус	Ингибирует пролиферативный сигнал	Замедление пролиферации и дифференцировки Т- и В-клеток	Лекарственные взаимодействия с другими препаратами, дислипидемия, панцитопения, замедление заживления ран, язвы ротовой полости, перикардальные и плевральные выпоты
Сиролимус	Ингибирует пролиферативный сигнал	Замедление пролиферации и дифференцировки Т- и В-клеток	Лекарственные взаимодействия с другими препаратами, дислипидемия, панцитопения, замедление заживления ран, язвы ротовой полости, перикардальные и плевральные выпоты

Основной проблемой в раннем и отдаленном послеоперационном периоде является развитие нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина, что может привести к острой и/или хронической почечной недостаточности. В связи с этим был предложен ряд стратегий для отсроченного назначения ингибиторов кальциневрина в раннем послеоперационном периоде и снижения доз ингибиторов кальциневрина в отдаленные сроки после трансплантации сердца. Так, например, использование индукционной терапии позволяет отсрочить назначение ингибиторов кальциневрина на 5–7 суток после трансплантации сердца, уменьшая риск развития острой почечной недостаточности [9–12].

В своей работе Andreas Zuckermann с соавторами предложили различные алгоритмы назначения индукционной терапии в сочетании с ингибиторами кальциневрина в ранние сроки после трансплантации сердца для реципиентов, находящихся в статусе 1А и 2 по классификации UNOS [3].

КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Кортикостероиды обладают широким спектром иммунодепрессивного и противовоспалительного действия. После проникновения в клетку кортикостероиды связываются с цитоплазматическими рецепторами, образуя комплекс «стероид–рецептор». Этот комплекс проникает внутрь клеточного ядра, где путем нарушения ДНК-последовательности ингибирует ядерный фактор активации Т-лимфоцитов. Это приводит к ингибированию выработки цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6), а также ФНО-альфа и гамма-интерферона и подавлению всех стадий активации Т-лимфоцитов.

Несмотря на хорошее иммуносупрессивное действие, кортикостероиды обладают рядом серьезных побочных эффектов. Так, по данным Международного регистра трансплантации сердца и легких (ISHLT), длительная терапия кортикостероидами у пациентов после трансплантации сердца в 61% вызывала артериальную гипертензию, у 16% реципиентов развивался посттрансплантационный сахарный диабет, в 26% была диагностирована дислипидемия, 5% страдали остеопорозом и 2% нуждались в лечении катаракты [13].

Yasoub и соавт. были первыми исследователями, сообщившими о своем успешном опыте ведения пациентов на двухкомпонентной иммуносупрессивной терапии, исключив из протокола применение кортикостероидов [14]. С этого времени многие центры сообщили о своем успешном опыте ведения пациентов после трансплантации сердца с исключением из протокола кортикостероидов.

Так, например, Кац и коллеги в своем исследовании показали, что из 86 пациентов, перенесших трансплантацию сердца, 61% реципиентов не нуж-

дались в применении кортикостероидов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. При сравнении пациентов, получавших и не получавших терапию кортикостероидами, авторы не нашли достоверных различий в выживаемости реципиентов, развитии инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, количестве эпизодов острого отторжения трансплантата. В группе реципиентов, находившихся на 2-компонентной иммуносупрессии, выявлено достоверное снижение частоты развития посттрансплантационного сахарного диабета [15]. Схожие результаты были получены Timothy E. Oaks и соавт., которые также сравнили пациентов после трансплантации сердца, получавших и не получавших терапию стероидами в качестве одного из компонентов иммуносупрессивной терапии [16].

Несмотря на полученные результаты, большинство центров продолжают включать кортикостероиды в протокол медикаментозной терапии после трансплантации сердца. По данным Международного регистра трансплантации сердца и легких (ISHLT), более чем 85% центров, выполняющих трансплантацию сердца, используют кортикостероиды в течение первого года после операции [17].

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

До недавнего времени азатиоприн был единственным препаратом из группы антипролиферативных препаратов. С появлением микофеноловой кислоты (МФК) азатиоприн практически не применяется в качестве иммуносупрессивной терапии после трансплантации сердца. Проведенные клинические исследования, сравнившие различные комбинации иммуносупрессивной терапии, а именно такролимус + МФК, такролимус + сиролимус, циклоспорин + МФК, показали, что иммуносупрессивная терапия на основе такролимуса в сочетании с МФК и/или сиролимусом имела достоверное преимущество в сравнении с комбинацией циклоспорин + МФК. Пациенты, принимавшие такролимус, имели гораздо меньшее количество эпизодов острого отторжения трансплантата, а степень тяжести острого отторжения редко превышала 3А по международной классификации ISHLT [18].

mTOR-ИНГИБИТОРЫ

Сиролимус и эверолимус, препараты группы макролидных антибиотиков, относительно недавно вошли в клиническую практику в качестве иммуносупрессивной терапии при трансплантации солидных органов, в том числе и сердца. Попадая в клетку, эверолимус/сиролимус образует комплекс с цитоплазматическим белком FKBP12, который, связываясь с mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), блокирует клеточный цикл от фазы G1 до фазы S, ингибируя пролиферацию антиген-активированных

T-клеток. Их применение позволяет снизить дозу ингибиторов кальциневрина, что, в свою очередь, способствует уменьшению рисков развития нефротоксичности и ряда других нежелательных побочных эффектов циклоsporина и такролимуса. Исследования, сравнившие иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина в сочетании с mTOR-ингибиторами с терапией азатиоприном или MMF + циклоsporин и/или такролимус, показали наименьшее число развития хронического отторжения трансплантата в группе, получавшей mTOR, а также манифестации цитомегаловирусной инфекции [18–21].

КАКОЙ ПРЕПАРАТ ВЫБРАТЬ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ?

На сегодняшний день нет единого протокола иммуносупрессивной терапии, большинство центров руководствуются собственным опытом и индивидуальными особенностями каждого конкретного пациента. Ранее широко использовавшаяся комбинация циклоsporин + азатиоприн + стероиды претерпела изменения с появлением на рынке такролимуса и микофеноловой кислоты. Использование mTOR в сочетании с циклоспорин/такролимусом не показало значимого преимущества в сравнении с МФК. Различные комбинации иммуносупрессивных препаратов имеют как свои преимущества, так и недостатки, касающиеся лекарственного взаимодействия препаратов, а также развития их побочных эффектов. В настоящее время большинство центров использует в своей практике такролимус в сочетании с МФК, однако такая комбинация не показала достоверных преимуществ в отношении отдаленной выживаемости реципиентов и снижения частоты развития хронического отторжения трансплантата. Длительное применение ингибиторов кальциневрина сопровождается развитием посттрансплантационного сахарного диабета и хронической почечной недостаточности в отдаленные сроки после трансплантации сердца [22].

Основная цель при выборе протокола иммуносупрессии – это снижение риска развития побочных эффектов препаратов, а также увеличение срока службы трансплантата.

ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА ПАЦИЕНТОВ

Принимая во внимание увеличение продолжительности жизни населения, ежегодно возрастает количество пациентов старшей возрастной группы, нуждающихся в трансплантации сердца. Естественное снижение функции иммунной системы увеличивает риск развития инфекционных осложнений, аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований, который возрастает в разы с

началом приема иммуносупрессивных препаратов. Этот факт необходимо принимать во внимание при назначении иммуносупрессии среди старшей возрастной группы реципиентов. В целом старение организма связано со снижением функций органов и систем, что, в свою очередь, приводит к замедлению метаболизма, снижению всасывания и реабсорбции, распределению препаратов в тканях, а также выведению их из организма. Еще одним важным аспектом является наличие коморбидной патологии в старшей возрастной группе реципиентов и необходимость приема дополнительных лекарственных препаратов [23–25].

По данным международной ассоциации UNOS, применение препаратов микофеноловой кислоты в группе реципиентов после трансплантации сердца показало хорошие результаты в виде снижения частоты развития острого отторжения трансплантата и улучшения показателей отдаленной выживаемости. Интересно отметить, что не было получено данных о положительном эффекте от применения стероидов в отношении снижения кризов острого отторжения и снижения летальности в отдаленном периоде после трансплантации [26]. Напротив, применение двухкомпонентной схемы иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде и ранний отказ от стероидов у старшей возрастной группы реципиентов значительно снизили проявление таких побочных эффектов, как посттрансплантационный сахарный диабет, остеопороз, остеонекроз, развитие инфекционных осложнений, длительное заживление послеоперационной раны [27].

Низкие дозы микофеноловой кислоты в сочетании со сниженной дозой такролимуса у пациентов старше 60 лет не влияли на частоту развития кризов острого отторжения трансплантата, напротив, отмечалось достоверное снижение количества нежелательных побочных эффектов иммуносупрессивной терапии, что повлияло на улучшение выживаемости в данной группе пациентов [28].

Исследование TICTAC (the Tacrolimus in Combination, Tacrolimus Alone Compared), сравнившее 79 пациентов, принимавших монотерапию такролимусом, с 71 пациентом, находившимися на 2-компонентной схеме иммуносупрессивной терапии, не показало преимуществ 2-компонентной схемы в отношении снижения рисков развития острого и хронического отторжения трансплантата и не влияло на выживаемость реципиентов в течение трех лет после трансплантации сердца [29].

Применение ингибиторов mTOR может быть привлекательным для лиц старшей возрастной группы, так как препараты этой группы обладают противоопухолевым эффектом и могут снизить риск малигнизации в отдаленном послеоперационном периоде [30].

Предтрансплантационная почечная недостаточность

Наличие почечной недостаточности в дооперационном периоде является фактором риска развития хронической почечной недостаточности в послеоперационном периоде, которая связана не только с началом приема ингибиторов кальциневрина, но и с периоперационной гемодинамикой, применением систем вспомогательного кровообращения, как на этапе ожидания донорского сердца, так и в послеоперационном периоде, нефротоксичностью антибактериальной терапии и других препаратов. Отсроченное назначение ингибиторов кальциневрина на 5–7 суток в раннем послеоперационном периоде, на фоне применения индукционной ИСТ, позволяет снизить риски развития острой почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, не повышая риски развития острого отторжения трансплантата [31, 32].

Другим интересным направлением иммуносупрессивной терапии является полный отказ от включения в схему иммуносупрессии ингибиторов кальциневрина. Так, например, В. Meiser с соавторами были первыми исследователями, сообщившими о своем успешном опыте ведения пациентов после трансплантации сердца без использования ингибиторов кальциневрина в качестве иммуносупрессивной терапии. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. У восьми пациентов с предтрансплантационной почечной недостаточностью в качестве иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде применялась следующая комбинация препаратов: mTOR + микофенолата мофетил + стероиды (в течение первых 6 месяцев). Годичная выживаемость составила 100%, частота развития эпизодов острого отторжения была сопоставима с группой пациентов, принимавших в качестве иммуносупрессивной терапии ингибиторы кальциневрина. Авторы показали, что в группе пациентов, принимавших mTOR, не было прогрессирования почечной дисфункции в сравнении с контрольной группой [33].

J. Stypmann с соавторами сообщили об улучшении почечной функции, снижении цифр артериального давления, а также уменьшении таких побочных эффектов, как тремор и гирсутизм, у 60 пациентов, которые были конвертированы на ингибиторы mTOR с последующей полной отменой ингибиторов кальциневрина [34].

Гастроинтестинальные осложнения на фоне приема иммуносупрессивной терапии

Еще одну группу пациентов, нуждающихся в оптимизации иммуносупрессивного протокола, со-

ставляют реципиенты, у которых развиваются различные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут иметь широкий спектр клинических проявлений (боли в животе, тошнота, рвота, диарея, желудочно-кишечные кровотечения, перфорация кишечника) и быть обусловлены как приемом иммуносупрессивных препаратов, так и проявлениями бактериальной, вирусной и грибковой инфекций, декомпенсацией сахарного диабета, почечной недостаточностью, приемом других лекарственных препаратов, способных вызывать расстройства со стороны ЖКТ [35, 36]. Изменение протокола иммуносупрессивной терапии может быть связано с повышением рисков развития кризов острого отторжения, поэтому решение о коррекции протокола иммуносупрессивной терапии должно быть принято после исключения других причин развития гастроинтестинальных расстройств.

Алгоритм действия при проявлении нарушений функции ЖКТ имеет несколько последовательных ступеней:

- 1) прекращение приема не иммуносупрессивных препаратов, способных вызывать расстройства со стороны ЖКТ;
- 2) микробиологическое исследование кала на дисбактериоз;
- 3) исключение цитомегаловирусной инфекции;
- 4) исключение бактериальной инфекции;
- 5) изменение протокола иммуносупрессии;
- 6) колоноскопия;
- 7) эмпирическое лечение.

В. Maes и соавторы в своем исследовании, включившем 108 пациентов, показали, что 65 реципиентов (60%) потребовали изменения протокола иммуносупрессии в связи с выраженными нарушениями со стороны ЖКТ [37].

Сахарный диабет

Пациенты с сахарным диабетом в анамнезе, а также посттрансплантационным сахарным диабетом (ПТСД) представляют группу риска развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде, более быстрого прогрессирования болезни коронарных артерий пересаженного сердца в отдаленные сроки, усугубления тяжести течения диабета на фоне начала приема иммуносупрессивной терапии и снижения выживаемости в отдаленном периоде.

К факторам риска развития посттрансплантационного сахарного диабета относят следующие.

1. Побочное действие иммуносупрессивных препаратов.
2. Этническая принадлежность пациента – так, развитие посттрансплантационного сахарного диабета чаще встречается среди афроамерикан-

цев и латиноамериканцев в сравнении с реципиентами белой расы [38].

3. Возраст пациента: частота развития ПТСД выше среди взрослого населения и составляет 4–25% в сравнении с 3–13% в группе реципиентов детского возраста [39, 40].
4. Наличие вирусной инфекции (цитомегаловирус, вирус простого герпеса 8-го типа, вирус Эпштейна–Барр, вирус гепатита С) [41, 42].
5. К дополнительным факторам риска развития ПТСД относят: вес, пол, отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету; совместимость с донором по ГКГС, частоту эпизодов острого отторжения.

На сегодняшний день из имеющихся иммуносупрессивных препаратов единственным препаратом, не оказывающим значимого влияния на метаболизм глюкозы, является микофеноловая кислота. Ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды и ингибиторы пролиферативного сигнала нарушают метаболизм глюкозы и могут способствовать как развитию посттрансплантационного сахарного диабета, так и усугублению тяжести течения предтрансплантационного диабета. При сравнении реципиентов, получавших в послеоперационном периоде терапию такролимусом, с пациентами, принимавшими циклоспорин, было показано, что развитие посттрансплантационного сахарного диабета было выше в группе пациентов, принимавших такролимус (18 и 8% соответственно) [43, 44]. Таким образом, при выборе базисной иммуносупрессивной терапии предпочтение тому или иному ингибитору кальциневрина следует отдавать в зависимости от наличия факторов риска развития ПТСД. Вопрос о конверсии пациента с такролимуса на циклоспорин целесообразно рассмотреть при развитии посттрансплантационного сахарного диабета для лучшего контроля за уровнем гликемии.

Терапия кортикостероидами вызывает гипергликемию, усугубляя тяжесть течения сахарного диабета, а также развитие ПТСД. Исследование FREEDOM оценило потребность в применении гипогликемических препаратов в посттрансплантационном периоде, разделив пациентов на три группы в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии. Во всех трех группах проводилась индукционная терапия базиликсимабом с последующей поддерживающей терапией циклоспорином и микофеноловой кислотой. Отличие между группами состояло в протоколе использования кортикостероидов: в первой группе пациенты получали длительную терапию кортикостероидами, во второй группе пациенты не получали кортикостероиды, в третьей группе кортикостероиды отменялись на 7-е сутки после трансплантации. Потребность в применении гипогликемических препаратов в трех

группах составила 14,7, 4,5 и 12,2% соответственно [45].

Ингибиторы пролиферативного сигнала также способны нарушать метаболизм глюкозы. В исследованиях на животных был показан дозозависимый эффект как такролимуса, так и mTOR-ингибиторов на метаболизм глюкозы, сопоставимых исследований, проведенных у реципиентов после трансплантации сердца, на сегодняшний день не существует [46].

Сенсибилизированные пациенты

Группу риска развития кризов острого отторжения в посттрансплантационном периоде представляют реципиенты с предсуществующими антителами (сенсибилизированные пациенты). Сюда относят пациентов, ранее перенесших гемотрансфузию, женщин с несколькими беременностями в анамнезе, больных, находящихся на системах вспомогательного кровообращения в дотрансплантационном периоде, а также перенесших ранее кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения [47–49].

Протоколы десенсибилизации на этапе подготовки к трансплантации сердца могут включать в себя:

- плазмаферез – механическое удаление циркулирующих антител;
- плазмаферез в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулина, ритуксимаба, бортезомиба или циклофосфамида. Такое сочетание считается более эффективным и имеет лучшие показатели снижения рисков развития острого отторжения в послеоперационном периоде.

Сенсибилизированные реципиенты, получавшие плазмаферез в сочетании с иммуноглобулином в качестве подготовки к трансплантации сердца, имели сопоставимые показатели частоты развития кризов отторжения и выживаемости трансплантата при сравнении с несенсибилизированной контрольной группой реципиентов [50].

Замена микофенолата мофетила на ингибиторы пролиферативного сигнала (сиролимус или эверолимус) у сенсибилизированных пациентов возможна только через несколько месяцев после трансплантации. В рандомизированном исследовании, сравнившем комбинацию такролимуса в сочетании с MMF или сиролимусом с комбинацией циклоспоринона в сочетании с MMF или сиролимусом, было показано, что самое низкое количество развития кризов гуморального отторжения в течение года было в группе пациентов, принимавших такролимус в сочетании с сиролимусом [51]. Однако полный отказ от применения ингибиторов кальциневрина был связан с увеличением количества дисфункций трансплантата, что не дает возможности исполь-

зования изолированной комбинации микофенолата мофетила в сочетании с ингибиторами пролиферативного сигнала в группе сенсibilизированных пациентов [52, 53].

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ

Такролимус. Токсические эффекты такролимуса являются одним из факторов риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, ухудшения качества и прогноза выживаемости в отдаленные сроки. Препарат быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, время достижения максимальной концентрации (Т_{max}) в крови составляет 1–2 часа, период полувыведения из организма – 12 часов. Равновесная концентрация в организме достигается на 2–е–3-и сутки от начала приема препарата. Препарат имеет узкое терапевтическое окно, концентрация не должна превышать показатель 20 мг/л, рекомендуемый диапазон значений – от 5 до 15 мг/л. В крови препарат на 85–95% связан с эритроцитами, 0,5% – с лимфоцитами; в плазме крови на 60% такролимус связан с альбумином, 30% – с липопротеидами высокой плотности, 8% – липопротеидами низкой плотности, 2% – с липопротеидами очень низкой плотности. В крови происходит непрерывный обмен такролимуса между плазменными компонентами и форменными элементами крови, поэтому для определения концентрации предпочтительно использовать цельную кровь [54].

В клинической практике начало приема и подбор доз такролимуса должны тщательно контролироваться с целью избежания его нефротоксического эффекта и развития острой почечной недостаточности. Основные факторы, влияющие на изменение фармакокинетики препарата в дооперационном, периоперационном и раннем послеоперационном периоде, представлены в табл. 2.

У ряда пациентов ранний послеоперационный период осложняется нестабильной гемодинамикой, потребностью в гемотрансфузии и развитием системного воспалительного ответа, что, в свою очередь, приводит к нарушению фармакокинетики такролимуса, колебаниям концентрации и трудностям при титровании дозы. Гипоперфузия и ишемия кишечника на фоне низкого сердечного выброса и/или применения больших доз катехоламинов приводит к нарушению абсорбции препарата в кишечнике и трудности достижения его целевых концентраций на фоне приема больших доз препарата. Восстановление всасывающей функции может сопровождаться резким увеличением концентрации с развитием нежелательного нефротоксического эффекта. Потребность в частых гемотрансфузиях также сопровождается нестабильностью концентрации такролимуса в крови.

Особую группу представляют пациенты, нуждающиеся в применении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Мембранный оксигенатор и экстракорпоральный контур системы ЭКМО представляет большую площадь изолированной поверхности, которая будет содержать определенное количество иммуносупрессивного препарата. Некоторые исследования показали, что экстракорпоральный контур и мембранный оксигенатор способны абсорбировать лекарственные препараты на своей поверхности, тем самым понижая биодоступность такролимуса для пациента [55, 56]. Таким образом, необходимость применения ЭКМО оказывает дополнительное влияние на распределение и метаболизм препарата, что затрудняет оптимальный режим дозирования и может потребовать применения больших доз такролимуса для достижения уровня целевых концентраций в сравнении с пациентами, не нуждающимися в применении ЭКМО [57].

Таблица 2

Факторы, влияющие на изменение фармакокинетики препарата в дооперационном, периоперационном и раннем послеоперационном периоде

The main factors affecting the pharmacokinetics of the drug in the preoperative, perioperative and early postoperative period

Дооперационный период	Периоперационный период	Послеоперационный период
Сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA	Длительность операции и искусственного кровообращения	Применение больших доз вазопрессоров
Гипоперфузия органов и тканей на фоне низкого сердечного выброса	Гипотермия	Нестабильная гемодинамика, гипо-перфузия органов и тканей
Печеночная недостаточность	Гипоальбуминемия, анемия	Гипоальбуминемия, анемия
Экстракорпоральная мембранная оксигенация		Экстракорпоральная мембранная оксигенация
		Потребность в переливании крови и ее компонентов
		Печеночная недостаточность
		Синдром системного воспалительного ответа

Реципиенты с нестабильной гемодинамикой в раннем послеоперационном периоде, и/или нуждающиеся в ЭКМО, частых гемотрансфузиях и с развившимся синдромом системного воспалительного ответа, нуждаются в индивидуальном подходе при титровании доз ингибиторов кальциневрина, что позволит снизить риски развития нежелательного нефротоксического эффекта, и как следствие – острой почечной недостаточности.

ИНГИБИТОРЫ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО СИГНАЛА

Эверолимус – максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1,5–2 часа после приема препарата, целевые концентрации – на 4–7-е сутки от момента начала терапии. Препарат имеет узкое терапевтическое окно, доза должна титроваться под контролем концентрации в крови.

При использовании эверолимуса в раннем послеоперационном периоде в сочетании с уменьшенной дозой ингибиторов кальциневрина рекомендуется поддерживать целевой уровень концентрации, определяемый до приема препарата, в диапазоне значений от 3 до 8 нг/мл.

При применении тройной иммуносупрессивной схемы, включающей эверолимус в сочетании с микофеноловой кислотой и глюкокортикостероидами, целевая концентрация должна поддерживаться на уровне от 5 до 10 нг/мл. Концентрация эверолимуса у реципиентов после трансплантации сердца не должна превышать 10 мг/мл.

Сиролимус – в настоящее время редко используется у реципиентов после трансплантации сердца, так как имеет низкую биодоступность и длительный период полувыведения (в среднем 63 часа). Концентрация препарата в крови не должна превышать 15 нг/мл [58].

Микофеноловая кислота – до настоящего времени идут споры о целесообразности контроля концентрации уровня микофеноловой кислоты у больных после трансплантации солидных органов, что в первую очередь связано с ее выраженной фармакокинетической изменчивостью. В литературе можно найти данные, основанные на небольших нерандомизированных исследованиях, рекомендующие поддерживать целевой уровень микофеноловой кислоты в пределах от 2 до 3 мг/л. Влияние уровня концентрации препарата на прогноз реципиентов после трансплантации сердца не изучено [59, 60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая рост количества трансплантаций сердца, выполняемых в мире, и как следствие, увеличение количества реципиентов с пересаженным сердцем, последние два десятилетия ознаменовались

поиском новым иммуносупрессивных препаратов, позволяющих минимизировать развитие побочных эффектов в посттрансплантационном периоде. Разработка современных иммунодепрессивных препаратов направлена на предотвращение развития кризов острого отторжения и замедления прогрессирования развития васкулопатии коронарных артерий пересаженного сердца, а также уменьшение побочных эффектов на фоне приема иммуносупрессии.

Надо отметить, что в связи с повышением качества оказания медицинской помощи и развитием медицинских технологий последнее десятилетие ознаменовалось ростом количества пациентов старшей возрастной группы, нуждающихся в трансплантации сердца. Данная группа реципиентов представляет группу риска выполнения трансплантации в связи с наличием коморбидной патологии и нуждается в мультидисциплинарном подходе. Стратегии иммуносупрессии должны иметь индивидуальный подход в каждом конкретном случае с учетом особенностей конкретного реципиента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Гомье СВ.* Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. М.–Тверь: Триада, 2011: 12–17. *Gautier SV.* Immunosupressiya pri transplantatsii solidnykh organov. M.–Tver': Triada, 2011: 12–17.
2. *Zabriskie JB.* Essential clinical immunology. Cambridge University Press. 2009; 331–336.
3. *Zuckermann A, Schulz U, Deuse T, Ruhpawar A et al.* Thymoglobulin induction in heart transplantation: patient selection and implications for maintenance immunosuppression. *Transpl. Int.* 2015 Mar; 28 (3): 259–269.
4. *Schweiger M.* Immunosuppressive Therapy After Cardiac Transplantation. Medical University Graz, Department for Surgery, Division for Transplantation Surgery, Austria. 4–5.
5. *Lars H Lund, Leah B Edwards, Anna Y Kucheryavaya et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report–2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2015; 34 (10): 1245–1253.
6. *Гомье СВ.* Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. М.–Тверь: Триада, 2011: 18–22. *Gautier SV.* Immunosupressiya pri transplantatsii solidnykh organov. M.–Tver': Triada, 2011: 18–22.
7. *Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF et al.* Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation.* 2004; 110: 38–58.
8. *Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Steinbrüchel DA et al.* Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses

- of randomised trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 66: 1177–1187.
9. *Cantarovich M, Giannetti N, Barkun J, Cecere R.* Antithymocyte globulin induction allows a prolonged delay in the initiation of cyclosporine in heart transplant patients with postoperative renal dysfunction. *Transplantation.* 2004; 78: 779–781.
 10. *Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH et al.* Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2005; 24: 1327–1331.
 11. *Aliabadi A, Grömmner M, Zuckermann A.* Is induction therapy still needed in heart transplantation? *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2011; 16: 536–542.
 12. *Aliabadi A, Grömmner M, Cochrane A, Salameh O, Zuckermann A.* Induction therapy in heart transplantation: where are we now? *Transpl. Int.* 2013; 26: 684–695.
 13. *Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM et al.* The registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth official report–1998. *J. Heart. Lung. Transplant.* 1998; 17: 656–668.
 14. *Yacoub M, Alivizatos P, Khaghani A, Mitchell A.* The use of cyclosporine, azathioprine, and antithymocyte globulin with or without low-dose steroids for immunosuppression of cardiac transplant patients. *Transplant. Proc.* 1985; 17: 221–222.
 15. *Katz MR, Barnhart GR, Szentpetery S et al.* Are steroids essential for successful maintenance of immunosuppression in heart transplantation? *J. Heart. Lung. Transplant.* 1987; 6: 293–297.
 16. *Oaks TE, Wannenberg T, Close SA et al.* Steroid-Free Maintenance Immunosuppression After Heart Transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72: 102–106.
 17. *Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report – 2010. *J. Heart. Lung. Transplant.* Oct 2010; 29 (10): 1089–1103.
 18. *Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD et al.* Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 1377–1386.
 19. *Lehmkuhl HB, Arizon J, Vigano M et al.* Everolimus with reduced cyclosporine versus MMF with standard cyclosporine in de novo heart transplant recipients. *Transplantation.* 2009; 88: 115–122.
 20. *Kobashigawa JA, Pauly D, Kfoury A et al.* Multicenter randomized trial of everolimus vs. mycophenolate mofetil in heart transplantation: final 24 month analysis of efficacy and safety. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2012; 31: S73–S74.
 21. *Keogh A, Richardson M, Ruygrok P et al.* Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation.* 2004; 110: 2694–2700.
 22. *Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult heart transplant report – 2011. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2011; 30: 1078–1079.
 23. *Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA.* Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17 (6): 571–584.
 24. *Wooten JM.* Pharmacotherapy considerations in elderly adults. *South. Med. J.* 2012; 105 (8): 437–445.
 25. *Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA.* Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J. Gen. Intern. Med.* 2011; 26 (7): 783–790.
 26. *Gill J, Sampaio M, Gill JS et al.* Induction immunosuppressive therapy in the elderly kidney transplant recipient in the United States. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6 (5): 1168–1178.
 27. *Woodle ES, First MR, Pirsch J et al.* A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann. Surg.* 2008; 248 (4): 564–577.
 28. *Badowski M, Gurk-Turner C, Cangro C et al.* The impact of reduced immunosuppression on graft outcomes in elderly renal transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2009; 23 (6): 930–937.
 29. *Baran D, Zucker M, Arroyo L et al.* A prospective, randomized trial of singledrug versus dual-drug immunosuppression in heart transplantation: the Tacrolimus in Combination, Tacrolimus Alone Compared (TICTAC) trial. *Circ. Heart. Fail.* 2011; 4: 129–137.
 30. *Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD.* Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation.* 2005; 80 (7): 883–889.
 31. *Delgado DH, Miriuka SG, Cusimano RJ et al.* Use of basiliximab and cyclosporine in heart transplant patients with preoperative renal dysfunction. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2005; 24: 166–169.
 32. *Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH et al.* Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2005; 24: 1327–1331.
 33. *Meiser B, Reichart B, Adamidis I et al.* First experience with de novo calcineurin-inhibitor-free immunosuppression following cardiac transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 827–831.
 34. *Stypmann J, Engelen MA, Eckernkemper S, Amler S, Gunia S et al.* Calcineurin Inhibitor-free Immunosuppression Using Everolimus (Certican) after Heart Transplantation: 2 years' Follow-up from the University Hospital Münster. *Transplantation Proceedings.* 2011; 43: 1847–1852.
 35. *Lucan VC, Berardinelli L.* Gastrointestinal Side Effects of Post-Transplant Therapy. *J. Gastrointest. Liver. Dis.* September 2016; 25 (3): 367–373.
 36. *Angarone M, Ison MG.* Diarrhea in solid organ transplant recipients. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2015 Aug; 28 (4): 308–316.
 37. *Maesa B, Hadayab K, de Moor B.* Severe Diarrhea in Renal Transplant Patients: Results of the DIDACT

- Study. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6: 1466–1472.
38. Yang J, Hutchinson II, Shah T, Min DI. Genetic and clinical risk factors of new-onset diabetes after transplantation in Hispanic kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011; 91: 1114–1119.
 39. Garro R, Warshaw B, Felner E. New-onset diabetes after kidney transplant in children. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 405–416.
 40. Prokai A, Fekete A, Kis E, Reusz GS, Sallay P, Korner A et al. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008; 12: 643–649.
 41. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002; 13: 1374–1380.
 42. Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 1998; 65: 515–523.
 43. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am. J. Transplant*. 2007; 7: 1506–1514.
 44. Porrini E, Moreno JM, Osuna A et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: a prospective and multicenter study. *Transplantation*. 2008; 85: 1133–1138.
 45. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA et al. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant*. 2008; 8 (2): 307–316.
 46. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocrine Reviews*. 2016; 37 (1): 37–36.
 47. Kobashigawa JA, Mehra M, West L et al. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. *J. Heart. Lung. Transplant*. 2009; 28: 213–225.
 48. Arnaoutakis GJ, George TJ, Kilic A, Weiss ES, Russell SD, Conte JV et al. Effect of sensitization in US heart transplant recipients bridged with a ventricular assist device: update in a modern cohort. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2011; 142 (5): 1236–1245.
 49. Oaks M, Michel K, Sulemanjee NZ, Thohan V, Downey FX. Practical value of identifying antibodies to cryptic HLA epitopes in cardiac transplantation. *J. Heart. Lung. Transplant*. 2014; 33 (7): 713–720.
 50. Rummler S, Barz D. Plasma Exchange and Immunoabsorption of Patients with Thoracic Organ Transplantation. *Transfusion Med Hemother: Offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*. 2012; 39 (4): 234–240.
 51. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am. J. Transplant: Off J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transplant. Surg*. 2006; 6 (6): 1377–1386.
 52. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, Waiser J, Lachmann N, Schonemann C et al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am. J. Transplant: Off J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transplant. Surg*. 2012; 12 (5): 1192–1198.
 53. Kamar N, Del Bello A, Congy-Jolivet N, Guilbeau-Frugier C, Cardeau-Desangles I, Fort M et al. Incidence of donor-specific antibodies in kidney transplant patients following conversion to an everolimus-based calcineurin inhibitor-free regimen. *Clin. Transpl*. 2013; 27 (3): 455–462.
 54. Sikma I MA, van Maarseveen EM, van de Graaf EA, Kirkels JH et al. Pharmacokinetics and Toxicity of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2015; 15: 2301–2313.
 55. Shekar K, Fraser JF, Smith MT et al. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J. Crit. Care*. 2012; 27: 741.
 56. Shekar K, Roberts JA, McDonald CI et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit. Care*. 2012; 16: R194.
 57. Amy L Dzierba, Darryl Abrams, Daniel Brodie. Medicating patients during extracorporeal membrane oxygenation: the evidence is building. *Crit. Care*. 2017; 21 (1): 66–69.
 58. David Shitrita, Alex Yussimb, Mordechai R Kramer. Role of sirolimus, a novel immunosuppressive drug in heart and lung transplantation *Respiratory Medicine*. 2004; 98: 892–897.
 59. Dirk RJ Kuypers, Yannick Le Meur, Marcelo Cantarovich et al. The Transplantation Society (TTS) Consensus Group on TDM of MPA. Consensus Report on Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Solid Organ Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010; 5: 341–358.
 60. Niloufar Mohammadpour, Sepideh Elyasi, Naser Vahdati. A Review on Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2011; 14 (6): 485–498.

Статья поступила в редакцию 3.04.2017 г.
The article was submitted to the journal on 3.04.2017