

На правах рукописи

КОЛОСКОВА НАДЕЖДА НИКОЛАЕВНА

**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ
ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Доктор медицинских наук,
член – корреспондент РАН

Шевченко Алексей Олегович

Официальные оппоненты:

Терещенко Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Космачева Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Боровкова Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии имени В.Г. Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «25» декабря 2020 г. в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и на сайте <http://www.transpl.ru>

Автореферат разослан: « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.055.01
кандидат ветеринарных наук

Елена Алексеевна Волкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

На сегодняшний день трансплантация сердца остается «золотым стандартом» лечения пациентов с конечной стадией хронической сердечной недостаточности [Шумаков В.И., 2006]. По данным международного регистра трансплантации сердца и легких (ISHLT) количество выполняемых трансплантаций сердца в мире в среднем составляет около шести тысяч операций в год [Khush K.K. et al., 2019]. Потребность в увеличении числа трансплантаций сердца в Российской Федерации напрямую связана с ежегодно увеличивающимся количеством пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, нуждающихся в трансплантационной помощи [Готье С.В. и соавт., 2018]. Результаты исследования ЭПОХА – ХСН, проведенного на Европейской части РФ, показало значительный рост количества больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III – IV ФК; с 1,76 до 4,5 миллионов человек за последние 16 лет [Фомин И.В., 2016].

По данным Регистра Российского трансплантологического общества, в 2015 году количество трансплантаций сердца, выполняемых в 10 трансплантологических центрах России, увеличилось на 35.6%. В последние годы отмечается значительное улучшение выживаемости реципиентов в ранние сроки после ортотопической трансплантации сердца (ОТТС), что обусловлено, в первую очередь, совершенствованием организации программы донорства и трансплантации сердца, качества оперативного лечения, применением современных методов механической поддержки кровообращения, а также улучшением анестезиологического пособия и протоколов иммуносупрессии [Готье С.В. и соавт., 2015].

Однако, несмотря на достигнутые результаты послеоперационного ведения реципиентов с пересаженным сердцем, медиана выживаемости в течение года колеблется от 80% до 90% и 50–60% в течение последующих десяти лет [Khush K.K. et al., 2019]. К причинам ограничения

продолжительности жизни реципиентов относят хроническое отторжение трансплантата (болезнь коронарных артерий пересаженного сердца), побочные действия иммуносупрессивной терапии (развитие артериальной гипертензии, хронической почечной недостаточности, посттрансплантационного сахарного диабета, злокачественных новообразований), инфекционные осложнения, а также увеличение доли пациентов старших возрастных групп с наличием коморбидной патологии [Aliabadia A.Z. et al., 2012; Шевченко А.О. и соавт., 2018].

В этой связи актуальным является совершенствование иммуносупрессивной терапии, а также поиск путей улучшения отдаленной выживаемости реципиентов трансплантированного сердца за счет оптимизации медикаментозной терапии, эффективность которой доказана в общей популяции, но недостаточно изучена у реципиентов трансплантированного сердца.

Цель исследования

Улучшение отдаленных результатов трансплантации путем совершенствования иммуносупрессивной и дополнительной медикаментозной терапии у реципиентов сердца.

Задачи исследования

1. Оценить выживаемость реципиентов сердца, оперированных в 1986-2018 гг., и выявить факторы, влияющие на исходы трансплантаций сердца, в течение длительного периода наблюдения.

2. Провести сравнительный анализ клинической эффективности различных комбинаций иммуносупрессивных средств, включающих ингибиторы пролиферативного сигнала и препараты микофеноловой кислоты.

3. Изучить влияние конверсии на эверолимус в составе иммуносупрессивной терапии реципиентов сердца, на функцию почек в различные сроки после трансплантации.

4. Оценить эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в составе комплексной медикаментозной терапии у реципиентов сердца в отдаленном периоде.

5. Оценить влияние антагониста минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) и комбинации медикаментозных препаратов, влияющих на активность ренин – ангиотензин – альдостероновой системы, на отдаленный прогноз реципиентов сердца.

6. Выполнить анализ влияния приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на фоне иммуносупрессивной терапии на выживаемость и развитие нежелательных событий у реципиентов сердца, в том числе страдающих сахарным диабетом 2 типа.

7. Провести анализ влияния на выживаемость без нежелательных событий комбинации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с препаратами, подавляющими активность ренин – ангиотензин – альдостероновой системы, в составе комплексной медикаментозной терапии реципиентов сердца.

Научная новизна

Впервые на основании анализа результатов длительного, более чем 30-летнего наблюдения репрезентативной когорты реципиентов сердца, выявлены показатели, определяющие исходы трансплантации;

- установлено, что значимым фактором, влияющим на результаты трансплантации сердца, является период времени (годы), в который выполнялась трансплантация; охарактеризована динамика в различные сроки и определены периоды, наиболее благоприятные в отношении отдаленного прогноза.

Впервые проведен сравнительный анализ двух режимов иммуносупрессии, включающих комбинации такролимуса с ингибитором пролиферативного сигнала, либо с производным микофеноловой кислоты, на основании которого сформулированы подходы к персонализации иммуносупрессии у реципиентов сердца;

- показано, что конверсия на эверолимус хорошо переносится и не сопровождается увеличением частоты нежелательных событий у реципиентов сердца.

Новыми являются данные об эффективности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов минералкортикоидных рецепторов и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и их позитивном влиянии на отдаленный прогноз выживаемости у пациентов с трансплантированным сердцем;

- о безопасности и эффективности комбинаций препаратов дополнительной медикаментозной терапии на фоне иммуносупрессии у реципиентов сердца.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическое и практическое значение имеют полученные в настоящем исследовании данные о факторах, влияющих на исходы трансплантации сердца; потенциально способных участвовать в патогенезе посттрансплантационных осложнений и служить обоснованием для персонализированного назначения комбинаций иммуносупрессивных и дополнительных медикаментозных средств.

Полученные в ходе исследования данные об эффективности конверсии микофенолата мофетила на эверолимус позволяет выделить группы реципиентов, которым рекомендовано использование ингибитора пролиферативного сигнала в составе комбинации иммуносупрессивных средств с целью улучшения отдаленных клинических результатов, а именно – реципиентов с нарушением функции почек, васкулопатией трансплантата и высоким риском новообразований.

Показана высокая эффективность терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (или блокаторами рецепторов к ангиотензину) и ее влияние на прогноз выживаемости у реципиентов трансплантированного сердца.

Выявлено положительное влияние антимиинералкортикоидного средства (спиронолактона) на выживаемость без нежелательных событий у реципиентов трансплантированного сердца.

Выявлена комбинация медикаментозной терапии, включающая ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в дополнение к иммуносупрессивной терапии, достоверно увеличивающая прогноз выживаемости после трансплантации сердца.

Методология и методы исследования

В исследовании проведен ретроспективный анализ клинических данных репрезентативной когорты реципиентов сердца, статистический анализ лабораторных и инструментальных исследований в процессе лечения реципиентов сердца с использованием различных комбинаций медикаментозных средств.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование комбинации различных средств иммуносупрессии и дополнительной медицинской терапии является эффективным путем улучшения выживаемости и персонификации ведения реципиентов сердца в отдаленном периоде после трансплантации.

2. Использование комбинации ингибиторов пролиферативного сигнала с такролимусом является безопасным и эффективным при ведении реципиентов трансплантированного сердца с целью улучшения отдаленных клинических результатов у реципиентов с почечной недостаточностью, прогрессированием васкулопатии трансплантата, высоким риском злокачественных новообразований.

3. Назначение в сочетании с иммуносупрессивной терапией в качестве антигипертензивных средств препаратов, подавляющих активность ренин – ангиотензин – альдостероновой системы, патогенетически обосновано, клинически эффективно, улучшает отдаленный прогноз у реципиентов сердца.

4. Применение препаратов ГМГ-КоА-редуктазы в составе комплексной посттрансплантационной терапии реципиентов сердца связано с улучшением отдаленных клинических результатов трансплантации: увеличением выживаемости без нежелательных событий, уменьшением частоты и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечивается последовательным определением задач и объемом проведенных исследований (анализ историй болезни 1094 реципиентов трансплантированного сердца, проведена конверсия 29 реципиентов на эверолимус) с использованием современных инструментальных методов исследования и методов статистической обработки для оценки статистической значимости выявленных изменений и сравнительным анализом собственных данных с данными других исследователей.

Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» (2015-2017 гг.) и «Разработка подходов к улучшению отдаленных результатов трансплантации сердца путем создания персонализированных методов диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов» (2018-2020 гг.).

Апробация работы состоялась 12 июня 2020 года на совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Третьем российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2017), IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2018), на 26-м ежегодном съезде Азиатского общества сердечно-сосудистой и торакальной хирургии (Москва, 2018), на 27-м Интернациональном конгрессе общества трансплантологов (Мадрид, Испания, 2018), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018), на Конгрессе Европейского общества кардиологов совместно с Всемирным конгрессом кардиологов (Париж, Франция, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019), Четвертом Российской национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2019), 19 Международном конгрессе Европейского общества трансплантологов (ESOT) (Копенгаген, Дания, 2019), на Конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2019» (Москва, 2019), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (Москва, 2020), Российском национальном конгрессе кардиологов 2020 (Казань, 2020).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в кардиологическом отделении, кардиохирургическом отделении № 3 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в лечебном процессе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург) и Государственного бюджетного учреждения «Республиканский кардиологический центр» (г. Уфа, Республика Башкортостан), в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), на кафедре кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в определении задач, планировании и проведении исследования, получении научных данных, их статистической обработке, обобщении и анализе полученных результатов, подготовке публикаций.

Публикации

По теме диссертации опубликована 51 научная работа, из них 23 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, глава в монографии.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, обсуждения, 9 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 40 отечественных и 209 зарубежных источников. Работа изложена на 212 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 59 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа основана на анализе данных 1094 пациентов, которым в период с ноября 1986 года по 30 декабря 2018 года была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Причинами развития тяжелой степени сердечной недостаточности, послужившей поводом для включения в лист ожидания трансплантации сердца, были: у 627 (57,3%) дилатационная кардиомиопатия, у 381 (34,8%) – ишемическая кардиомиопатия, у 16 (1,5%) пациентов – гипертрофическая кардиомиопатия, у 9 (0,8%) – рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца 8 (0,7%) пациентов, приобретенные пороки сердца 16 (1,5%) пациентов, у 2 (0,2%) пациентов диагностирован аритмогенная дисплазия правого желудочка и в 35 случаях (3,2%) – дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая выполнения ретрансплантации сердца, а в одном случае ретрансплантации сердца. Все пациенты, включенные в лист ожидания трансплантации сердца, находились в III и IV функциональном классе по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), 45,8% случаев и 54,2% пациентов соответственно. Показания для трансплантации сердца и включения в лист ожидания основывались на рекомендациях Международного общества трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation), а также Национальных клинических рекомендациях «Российского трансплантологического общества». Первоочередность выполнения трансплантации сердца и распределение донорских органов определялась исходной тяжестью состояния реципиентов в зависимости от статуса UNOS. Трансплантацию сердца в статусе 2 ожидали 46,8%, в статусе 1B – 21,7 % и в 1A статусе 31,5% реципиентов соответственно. Все реципиенты трансплантированного сердца в качестве базовой иммуносупрессивной терапии принимали ингибиторы кальциневрина. Доза препаратов титровалась в зависимости от концентрации препарата (такролимуса или циклоспорина) в крови, сроках после выполнения трансплантации сердца, наличия эпизодов отторжения трансплантата и болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Начало

приема такролимуса в зависимости от состояния реципиента проводилось на 2 – 6-е сутки после операции в дозе 0,15 мг/ кг 2 раза в сутки внутрь при условии возможности самостоятельного перорального приема лекарственных препаратов. Контроль концентрации такролимуса в крови проводится не чаще одного раза в три дня, до достижения целевой концентрации в крови (Таблица 1).

Таблица 1 – Целевые значения концентрации такролимуса в течение первого года наблюдения

Иммуносупрессант	Сроки после трансплантации				
	1-2 месяц	3-6 месяц	7-12 месяц	13-24 месяц	24 месяца
Такролимус, нг/мл	10-12	7-10	5-8	4-6	4-6

Конверсия реципиента на ингибитор m-TOR включает в себя снижение дозы такролимуса, постепенная отмена микофеноловой кислоты на фоне достижения целевых концентраций эверолимуса в сыворотке крови, сохраняющаяся терапия метилпреднизолоном (Рисунок 1).

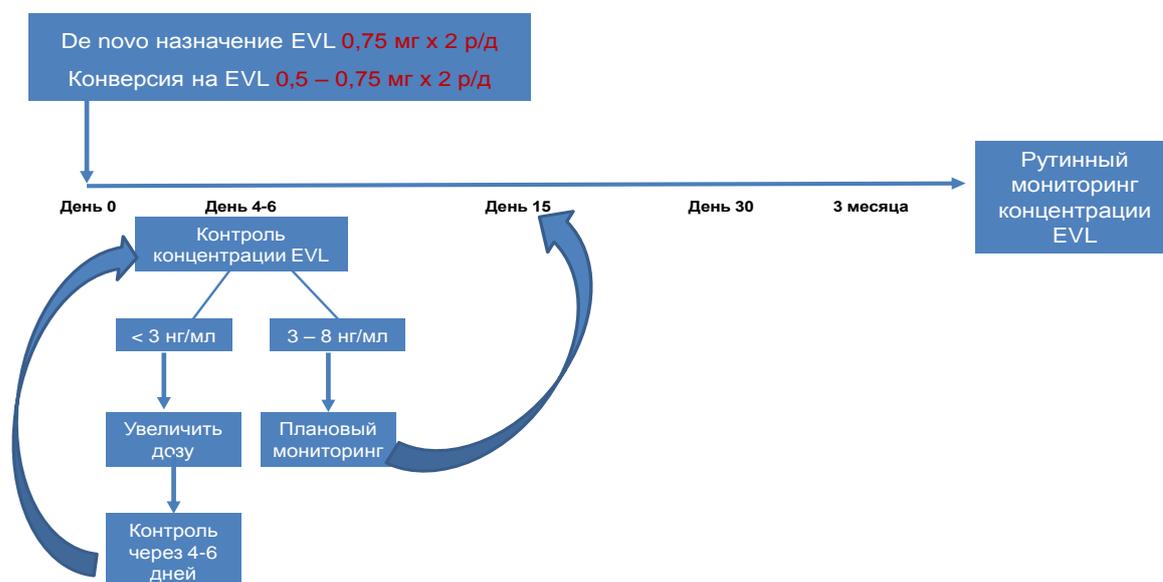


Рисунок 1 – Мониторинг концентрации эверолимуса при поздней конверсии

Стартовая доза эверолимуса составляет 0,5 мг x 2 раза в сутки с постепенным увеличением дозы под контролем концентрации препарата в сыворотке крови, которая проводится не чаще одного раза в три дня до достижения равновесной концентрации с последующим рутинным мониторингом не реже одного раза в три месяца (Таблица 2).

Таблица 2 – Целевые значения концентраций иммуносупрессивных препаратов при использовании в схеме иммуносупрессивной терапии эверолимуса

Иммуносупрессант	Сроки после трансплантации				
	1-2 месяц	3-6 месяц	7-12 месяц	13-24 месяц	24 месяца
Такролимус, нг/мл	10-12	7-10	5-8	4-6	3-5
Эверолимус, нг/мл	–	3,5-6,5			

После достижения равновесных концентраций и хорошей переносимости ингибитора m-TOR из схемы иммуносупрессивной терапии исключаются препараты микофеноловой кислоты или микофенолата мофетил.

После выписки из стационара всем реципиентам пересаженного сердца рекомендовалось проходить регулярное амбулаторное обследование в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России для контроля за проводимой иммуносупрессивной терапией, своевременного выявления и лечения кризов острого отторжения, а также развития нежелательных побочных эффектов на фоне проводимой терапии.

Все материалы, полученные в ходе исследования, были собраны в единую электронную базу. Полученные результаты анализировались при помощи программного обеспечения Microsoft Office Excel с использованием дополнительных программ для научно–технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США). Определялись показатели описательной статистики: число наблюдений (n), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD) – для параметрических данных, для непараметрических – медиана и интерквартильный размах. Для суждения о достоверности различий между выборками с непараметрическим распределением применяли критерий Манна-Уитни. Для выявления качественных и количественных порядковых признаков определялся коэффициент корреляции рангов Спирмена. Анализ динамических различий проводили по критерию Вилкоксона. Вероятность ошибки указывали как p и считали приемлемой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В период с октября 1986 года по декабрь 2018 года в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России было выполнено 1094 трансплантации сердца, из них 35 повторных ТС реципиентам, с развившейся необратимой дисфункцией трансплантата; одной пациентке выполнено две повторных ТС. Количество выполненных трансплантаций существенно различалось в разные годы наблюдения. За период с 1986 по 1988 гг. всего было выполнено 17 операций (1,5%); 2013 – 2015 годы – 300 (27,4%); 2016 – 2018 годы – 486 (44,4%) трансплантаций сердца.

Из 1094 прооперированных за весь период времени пациентов, лиц мужского пола было 943 (86,2%), женского пола – 151 (13,8%) пациент. Анализ показал, что средний возраст прооперированных пациентов составил $45 \pm 13,7$ (от 10 до 78) лет. Средний возраст лиц мужского и женского пола на момент трансплантации составлял $49 \pm 13,82$ и $45 \pm 13,83$ лет соответственно. При сравнении возрастных показателей лиц мужского и женского пола достоверных различий получено не было ($p > 0,05$).

При последующем анализе возрастных показателей реципиентов в зависимости от временного периода выполненной трансплантации сердца выявлена статистически значимая зависимость ($p < 0,001$ критерий ANOVA) (Рисунок 2).

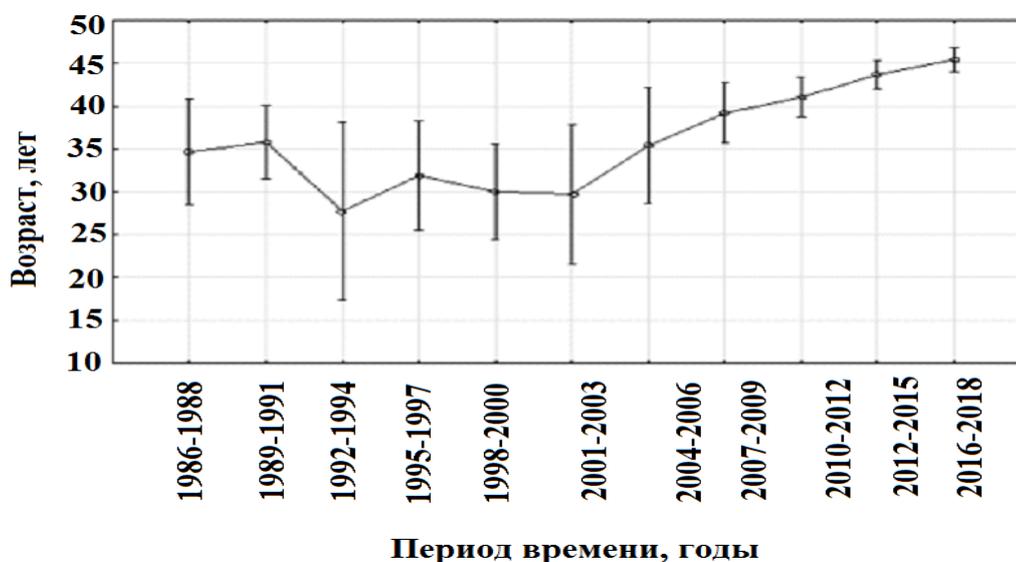


Рисунок 2 – Динамика возрастных показателей реципиентов в зависимости от периода времени, в которой была выполнена ТС

Имела место прямая умеренная зависимость между возрастом реципиентов и периодом, в который была выполнена ТС ($r=0,3$; $p<0,001$).

В анализируемый тридцатилетний период выполнения трансплантации сердца отмечается отчетливая тенденция к увеличению возраста реципиентов на момент проведения операции. Так, если в период с 1986 – 1988 годы этот показатель составлял $37,3 \pm 9,6$ лет, то в периоды с 2013 – 2015 и 2016 – 2018 годы он составил $46,1 \pm 13,4$ и $47,9 \pm 13,1$ лет соответственно.

При анализе дотрансплантационной патологии, приведшей к развитию терминальной стадии сердечной недостаточности и явившейся причиной постановки пациента в лист ожидания ТС, было выявлено, что наиболее часто встречающейся патологией была дилатационная кардиомиопатия (57,3%), на втором месте среди нозологии – ишемическая кардиомиопатия (34,8%;) различия между двумя группами достоверны, $p < 0,05$.

Пациенты с дотрансплантационным диагнозом ишемической болезни сердца относились к более старшей возрастной группе, их средний возраст составил $47,7 \pm 16,8$ лет против $37,2 \pm 13,05$ лет ($p<0,05$) среди реципиентов с диагнозом дилатационная кардиомиопатия.

Все пациенты, которым выполнялась трансплантация, страдали тяжелой сердечной недостаточностью 3 и 4 ФК по классификации NYHA: сердечная недостаточность 3 ФК имела место в 45,8% случаев, 4 ФК – в 54,2%.

Ниже представлено распределение пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, в соответствии со статусом UNOS, который присваивался в зависимости от тяжести исходного состояния и в связи с первоочередностью распределения донорских органов (Рисунок 3).

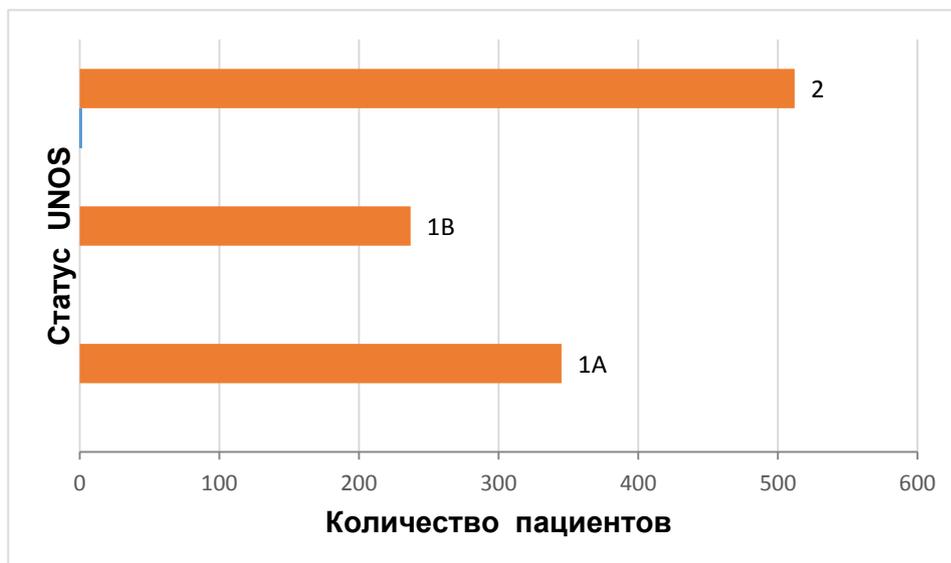


Рисунок 3 – Распределение реципиентов в листе ожидания в зависимости от статуса UNOS

Анализ показал, что большинство пациентов ожидали трансплантацию в статусе 2 – 46,8%, в статусе 1 В – 21,7 % и в 1 А статусе 31,5% реципиентов.

Выживаемость реципиентов за весь анализируемый период времени с 1986 по 2018 годы была рассчитана с использованием метода Каплана-Мейера. В течение всего периода наблюдения летальность составила 372 пациента (34%). Таким образом, к концу 2018 года под наблюдением находилось 722 реципиента пересаженного сердца.

Медиана общей выживаемости для всех пациентов, которым была выполнена трансплантация сердца в период с 1986 по 2018 гг., составила 9,3 года (Рисунок 4).

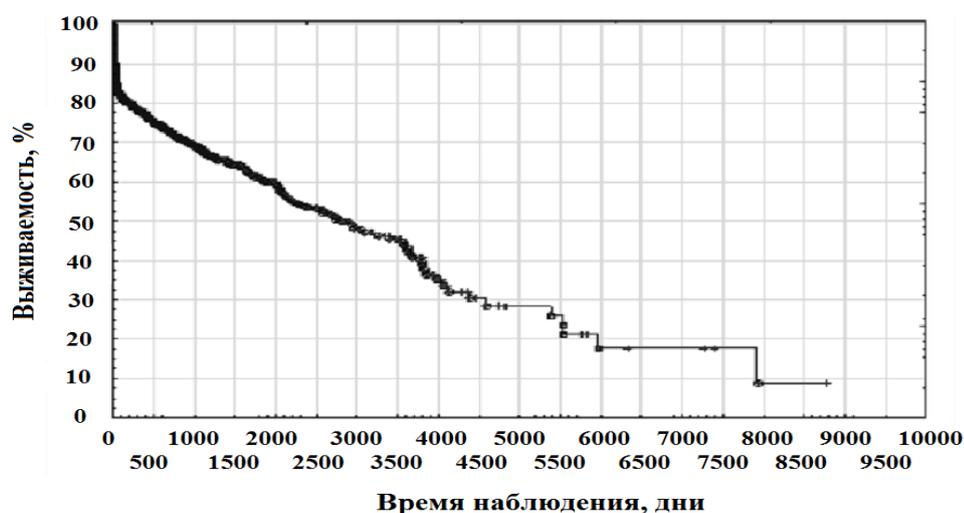


Рисунок 4 – Общая выживаемость пациентов, которым в период с 1986 по 2018 годы была выполнена трансплантация сердца

За весь период наблюдения с 1986 по 2018 год летальность пациентов в первые 30 дней после трансплантации составила 168 пациентов (15,37%), из них 147 мужчин и 21 женщина.

При анализе выживаемости всех реципиентов, которым трансплантация сердца выполнялась в период с 1986 по 2018 гг. и переживших первые 30 дней после трансплантации, установлено, что медиана выживаемости составила 10,5 лет.

При сравнительном анализе отдаленной выживаемости лиц мужского и женского пола не было выявлено статистически значимых различий.

Медиана выживаемости среди реципиентов мужского пола, переживших первые 30 дней после трансплантации, составила 10,8 лет, женского пола – 10,2 года ($p > 0,05$).

При сравнении отдаленной выживаемости между реципиентами различных возрастных групп было выявлено статистически значимое различие между кривыми выживаемости (Рисунок 5).

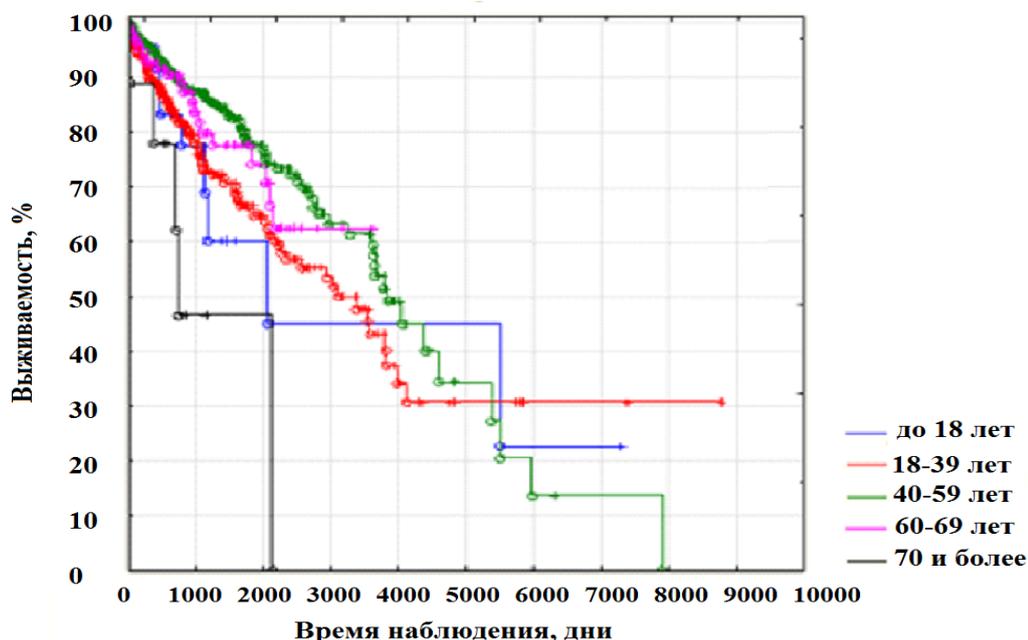


Рисунок 5 – Отдаленная выживаемость среди реципиентов разных возрастных групп

Наилучшая выживаемость в отдаленном периоде после трансплантации сердца была среди лиц в возрасте от 40 до 59 лет ($p = 0,001$).

При сравнительном анализе выживаемости реципиентов с различным предтрансплантационным диагнозом установлено, что реципиенты с

различными врожденными и приобретенными пороками сердца имеют худший прогноз выживаемости в сравнении с пациентами, у которых причиной развития терминальной стадии хронической сердечной недостаточности была дилатационная кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца.

На рисунке 6 представлены кривые выживаемости реципиентов, ожидавших трансплантацию сердца в статусе UNOS 1A, 1B и 2.

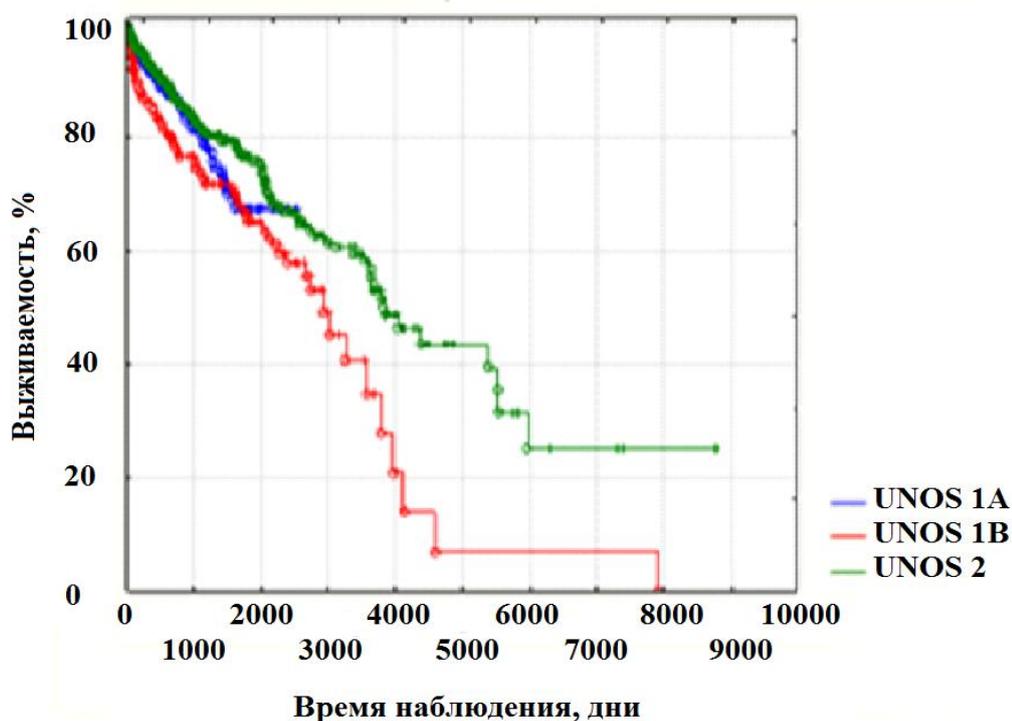


Рисунок 6 – Влияние статуса UNOS на прогноз выживаемости реципиентов сердца в отдаленном периоде

Сравнительный анализ выживаемости реципиентов в зависимости от предтрансплантационного статуса UNOS показал более высокую выживаемость среди реципиентов, находившихся до момента трансплантации сердца во втором статусе в сравнении с пациентами в статусе 1 (1A и 1B) ($p < 0,01$).

При попарном сравнении выживаемости между реципиентами, находившимися в статусе 1A и 1B, 1A и 2 и реципиентами в статусе 1B и 2 при помощи Log-Rank теста были найдены достоверные отличия влияния предтрансплантационного статуса на дальнейший прогноз реципиента.

Сравнительный анализ выживаемости пациентов в зависимости от пола донора не показал достоверных различий отдаленной выживаемости реципиентов ($p = 0,2$).

Медиана выживаемости среди реципиентов, получивших сердце от донора женского пола, была сопоставима с медианой выживаемости среди реципиентов, получивших трансплантат от лиц мужского пола.

В числе факторов, влияющих на отдаленную выживаемость реципиентов, в процессе многофакторного регрессионного анализа были выявлены следующие значимые факторы, помимо исходно тяжелого статуса реципиента, определяемого по UNOS.

Анализ показал, что необходимость применения вспомогательного кровообращения – системы экстракорпоральной мембранной оксигенации в дотрансплантационном периоде, достоверно повышает риск развития неблагоприятных событий в отдаленном периоде и влияет на прогноз выживаемости. Наличие болезни коронарных артерий пересаженного сердца повышает эти риски в 1,4 раза (95%ДИ: 1,04–1,91).

***Исследование эффективности иммуносупрессивной терапии
с применением ингибитора пролиферативного сигнала эверолимуса
у реципиентов сердца***

Применение ингибитора пролиферативного сигнала эверолимуса в качестве одного из компонентов поддерживающей иммуносупрессивной терапии позволяет значимо снизить дозу ингибитора кальциневрина и тем самым минимизировать его побочные действия на органы-мишени. Однако, в настоящее время недостаточно данных о преимуществе использования эверолимуса в качестве «альтернативного» иммуносупрессивного средства.

В связи с этим, одной из задач нашего исследования явилось оценить эффективность протокола иммуносупрессивной терапии с применением эверолимуса и провести сравнительный анализ эффективности использования указанного протокола иммуносупрессивной терапии в сравнении со «стандартной» схемой, включающей ингибитор кальциневрина в сочетании с препаратами микофеноловой кислоты.

Анализ был проведен у 577 пациентов, прооперированных за период с января 2013 по декабрь 2018 года. Начиная с 2017 года, конверсия на

эверолимус была выполнена у 3,8% ($n = 29$) реципиентов. Таким образом, из 577 реципиентов трансплантированного сердца 548 человек в качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии принимали ингибиторы кальциневрина в сочетании с микофеноловой кислотой и глюкокортикостероидами (далее обозначено как «стандартный протокол»), 29 пациентов получали такролимус в редуцированной дозе в сочетании с ингибитором пролиферативного сигнала и глюкокортикостероидами (далее условно обозначено как подгруппа «эверолимус»). Конверсия проводилась в отдаленном периоде после трансплантации сердца (не ранее трех месяцев после перенесенного оперативного вмешательства). До начала применения эверолимуса все 577 реципиентов трансплантированного сердца находились на «стандартной» иммуносупрессивной терапии.

Не было достоверных различий среднего возраста реципиентов, принимавших ингибитор пролиферативного сигнала, и «стандартную» иммуносупрессивную терапию. Возраст пациентов в подгруппе составил $48,4 \pm 16,6$ и $47,3 \pm 12,9$ лет соответственно ($p = 0,76$). Также не было достоверных отличий в среднем времени наблюдения после трансплантации сердца, которое составило $1078,4 \pm 657,3$ дней для реципиентов, у которых была конверсия на ингибиторы m-TOR и $1140,8 \pm 600,7$ дней для пациентов, принимавших стандартную иммуносупрессивную терапию.

Для замедления развития и/или прогрессирования болезни коронарных артерий пересаженного сердца у 29 реципиентов была произведена смена иммуносупрессивного режима, из них у 19 реципиентов с целью конверсии была также нефропротекция с целью сохранения функции почки, у троих снижение риска развития злокачественных новообразований.

Оценка функции почек осуществлялась на основании показателей уровня креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации до трансплантации, перед конверсией на ингибитор m-TOR, через месяц, шесть месяцев и один год после начала приема эверолимуса.

На момент выписки из стационара не было статистически значимого различия между уровнями креатинина в сыворотке крови у реципиентов, в последующем нуждавшихся в конверсии на ингибитор m-TOR и пациентами, продолжающими принимать препараты микофеноловой кислоты. Средние значения креатинина в сыворотке крови составили $130,13 \pm 68,74$ мкмоль/л и $138,46 \pm 71,32$ мкмоль/л соответственно, $p=0,41$.

На рисунке 7 представлена динамика показателей уровня сывороточного креатинина (мкмоль/л) в двух сравниваемых группах, оцененная непосредственно перед конверсией, через 30 дней после трансплантации и через два года после трансплантации сердца.

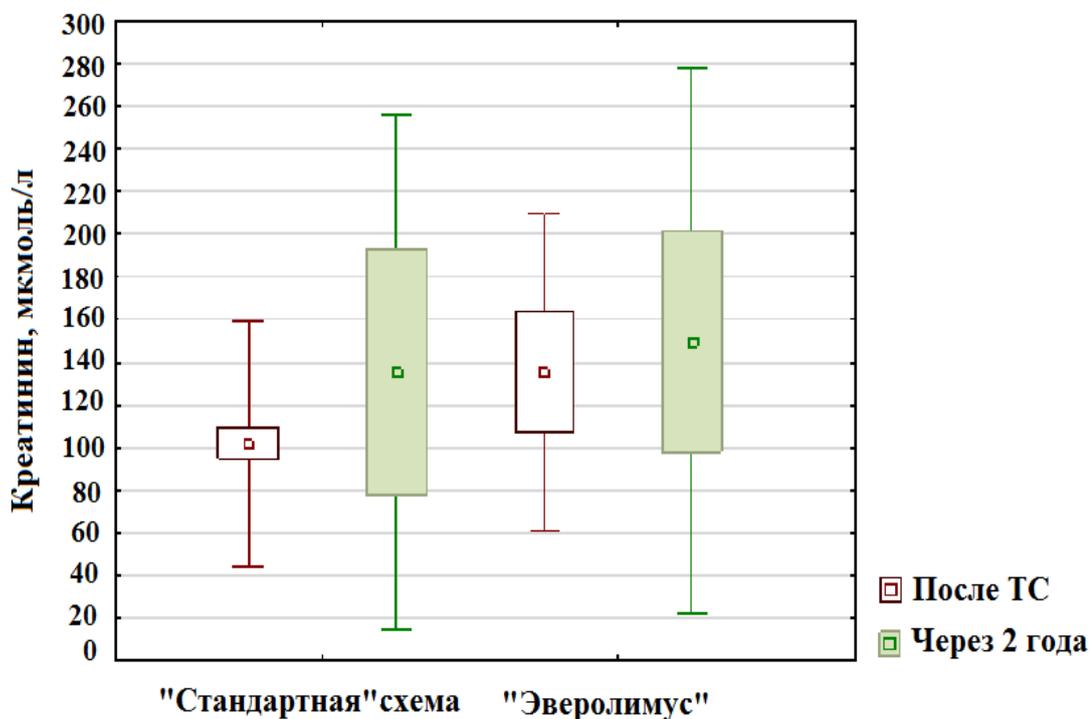


Рисунок 7 – Показатели концентрации сывороточного креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л) в группах реципиентов, принимавших «стандартную» иммуносупрессивную терапию и реципиентов, у которых произведена конверсия на эверолимус

Как видно из рисунка 7 реципиенты, у которых произведена конверсия на ингибиторы m-TOR, исходно имели несколько повышенные показатели содержания креатинина, хотя достоверной разницы в этих показателях непосредственно перед конверсией (через 30 дней после трансплантации) и через два года выявлено не было.

Также была проведена сравнительная оценка скорости клубочковой фильтрации непосредственно перед выпиской реципиентов из стационара и через два года после перенесенного оперативного вмешательства (Рисунок 8).

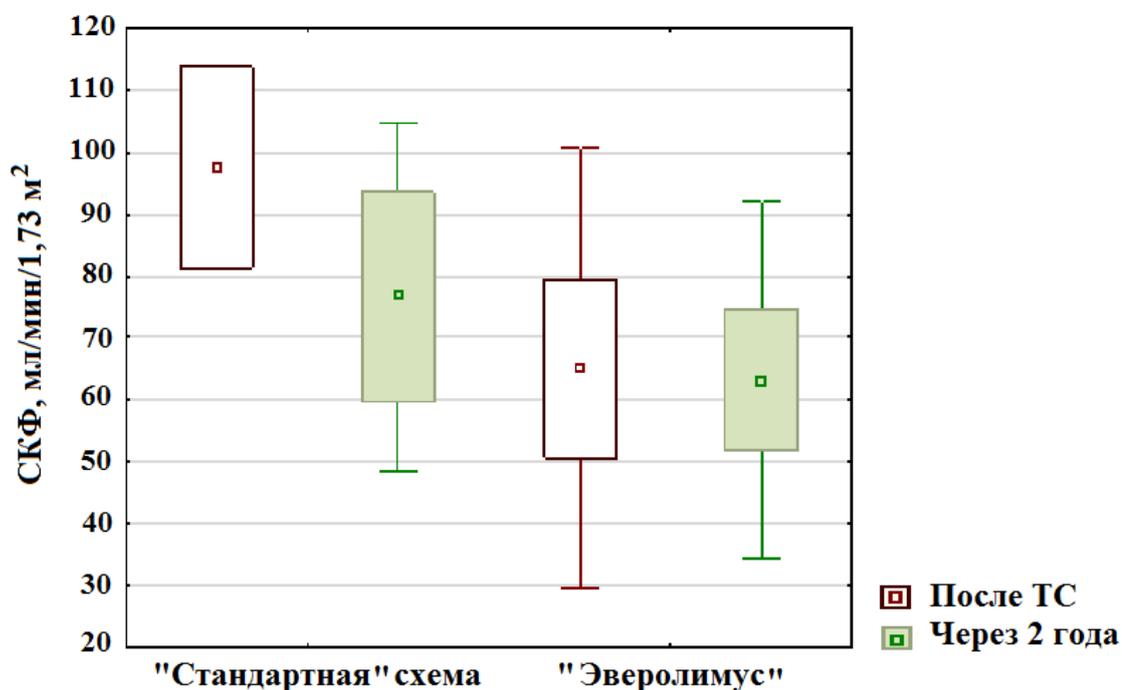


Рисунок 8 – Показатели СКФ у реципиентов сердца, находившихся на «стандартной» иммуносупрессивной терапии и подгруппе пациентов, получавших иммуносупрессию по схеме «Эверолимус»

Как видно из рисунка 25, через два года после трансплантации было отмечено достоверное снижение СКФ в одной из анализируемых групп ($p=0,05$), а именно в группе «стандартной» иммуносупрессии.

В группе реципиентов, принимавших эверолимус, не было достоверных изменений оцениваемых показателей ($p=0,6$).

Таким образом, за период наблюдения на фоне приема эверолимуса не было отмечено достоверного улучшения показателей почечной функции, однако, за период наблюдения мы также не отметили прогрессирования почечной недостаточности среди данной группы реципиентов, что свидетельствует о положительном нефропротективном эффекте выбранной нами схемы иммуносупрессивной терапии (креатинин после ТС = 135,24 мкмоль/л vs. креатинин после ТС через 2 года 149,67 мкмоль/л, $p = 0,60$).

Напротив, среди реципиентов, принимавших препараты микофеноловой кислоты («стандартная» схема иммуносупрессии), отмечалась тенденция к развитию почечной недостаточности на фоне длительного приема ингибиторов кальциневрина (креатинин после ТС = 101,98 мкмоль/л vs. креатинин после ТС через 2 года 138,29 мкмоль/л, $p = 0,03$).

Помимо назначения эверолимуса с целью достижения нефропротективного эффекта у всех 29 реципиентов препарат был назначен для профилактики развития и/или замедления прогрессирования болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

Несмотря на выполненную конверсию на эверолимус, на контрольной коронарографии через 12 месяцев только у девяти из 29-ти пациентов были диагностированы интактные коронарные артерии (CAV – 0), у большинства реципиентов отмечалось начальное поражение коронарного русла (CAV – 1), диффузное поражение коронарных артерий (CAV – 3) было выявлено у одного пациента (Таблица 3).

Таблица 3 – Степень тяжести поражения коронарных артерий через 12 месяцев наблюдения

Степень тяжести поражения коронарных артерий	Тас/Эверолимус, n=29	Так/ММФ, n=544	P
CAV-0	9 (31 %)	281 (51,7 %)	0,02
CAV-1	16 (55,2 %)	203 (37,3 %)	0,06
CAV-2	3 (10,3 %)	37 (6,8 %)	0,54
CAV-3	1 (3,4 %)	23 (4,2 %)	0,82

Как видно из таблицы 3, пациенты, принимавшие такролимус в сочетании с препаратами микофеноловой кислоты, имели более тяжелую степень поражения коронарных артерий в сравнении с реципиентами, принимавшими эверолимус спустя 12 месяцев (Рисунок 9).

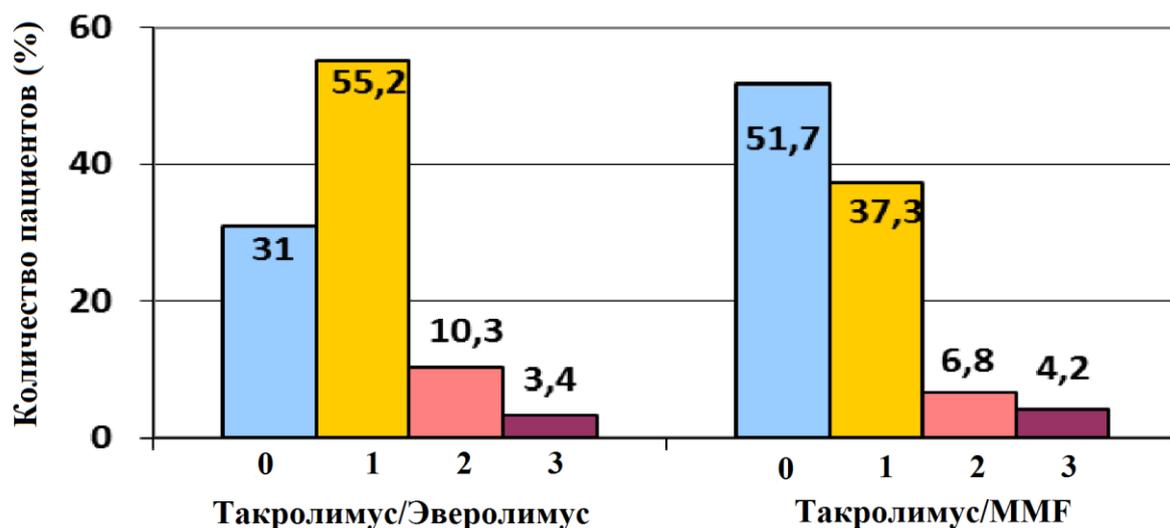


Рисунок 9 – Сравнительная оценка степени тяжести поражения коронарного русла у реципиентов сердца спустя 12 месяцев после трансплантации

0 – CAV-0; 1 – CAV-1; 2 – CAV-2; 3 – CAV-3

Результаты проведенного исследования показали, что, несмотря на проводимую терапию, у ряда пациентов отмечалось развитие болезни коронарных артерий пересаженного сердца. При сравнении пациентов, принимавших «стандартную» иммуносупрессивную терапию, и группы «эверолимус» не было выявлено статистически значимых различий.

Особенности подбора дозы препарата и динамика показателей концентрации иммуносупрессантов в цельной крови реципиента

Анализ проводили в двух сравниваемых группах реципиентов после снижения суточной дозы такролимуса и достижения равновесной целевой концентрации эверолимуса в цельной крови. Через месяц после конверсии на эверолимус доза такролимуса составила $4,7 \pm 1,8$ мг в сравнении с $5,4 \pm 1,6$ мг у реципиентов, принимавших стандартную иммуносупрессию ($p=0,031$). На рисунке 10 показана средняя суточная доза такролимуса до начала конверсии на ингибитор пролиферативного сигнала, а также ее изменение через год и два года после конверсии.

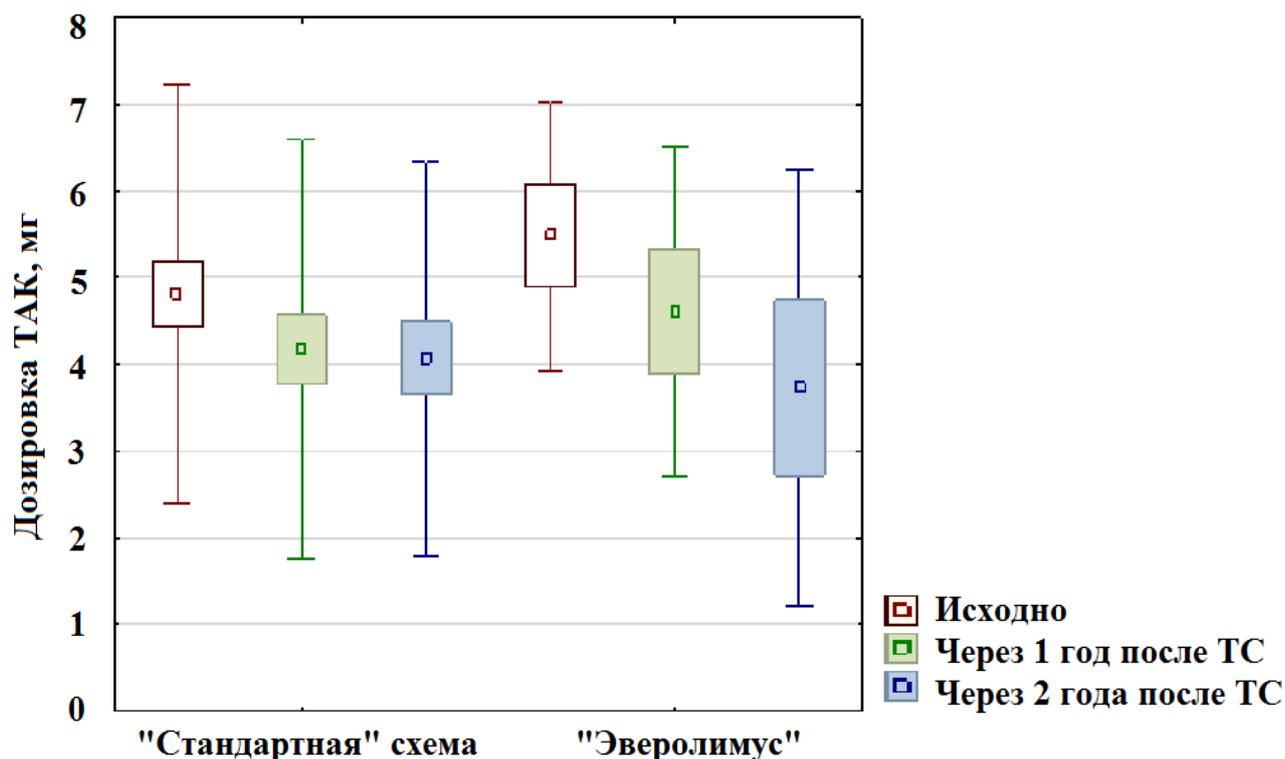


Рисунок 10– Динамика изменения дозы такролимуса на фоне приема эверолимуса

Использование эверолимуса позволило снизить дозу такролимуса, которая через год наблюдения составила $4,7 \pm 1,9$ мг, а через два года $3,7 \pm 2,5$ в сравнении с $4,1 \pm 2,4$ мг и $4,0 \pm 2,3$ мг среди реципиентов, продолжавших принимать препараты микофеноловой кислоты. Различия между группами в величине дозы такролимуса достоверны спустя 2 года ($p=0,05$).

На рисунке 11 показан сравнительный анализ изменения концентрации такролимуса в цельной крови в различные временные интервалы в двух группах реципиентов: получающих «стандартную» схему иммуносупрессии, и реципиентов, которым произведена конверсия на эверолимус на фоне снижения дозы такролимуса.

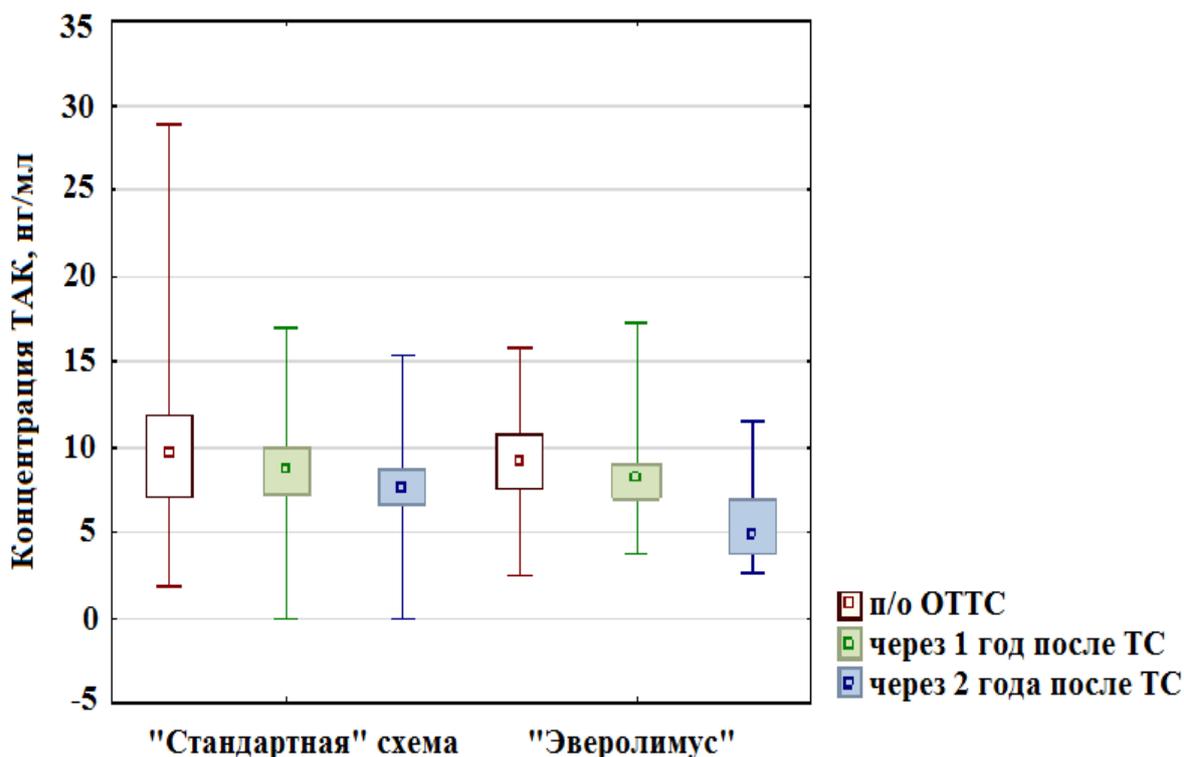


Рисунок 11 – Динамика снижения концентрации такролимуса в цельной крови на фоне приема эверолимуса

У реципиентов на фоне приема эверолимуса достигнуто снижение целевой концентрации такролимуса, которая через год наблюдения составила $8,3 \pm 2,5$ мг; через два года этот показатель составил $5,7 \pm 2,2$ в сравнении с $8,7 \pm 2,7$ мг и $7,5 \pm 2,1$ мг среди реципиентов, продолжавших принимать препараты микофеноловой кислоты. Лабораторный мониторинг концентраций иммуносупрессантов в крови осуществлялся во время плановых обследований.

Результаты настоящего исследования показали, что назначение эверолимуса в сочетании с такролимусом позволило достоверно снизить дозу ингибитора кальциневрина, что в свою очередь привело к уменьшению целевой концентрации препарата в цельной крови реципиентов ($p = 0,05$).

Оценка переносимости ингибитора антипролиферативного сигнала, применяемого в схеме иммуносупрессивной терапии и его влияния на показатели обмена липидов у реципиентов сердца

В ходе наблюдения у всех 29 пациентов, которым была выполнена конверсия на эверолимус, не потребовалось отмены препарата. Среди наблюдаемых реципиентов не было диагностировано кризов острого отторжения и/или дисфункции трансплантата, а также развития побочных эффектов от приема препарата. На основании проведенных исследований, можно сделать заключение о хорошей эффективности и переносимости препарата при использовании в схеме иммуносупрессивной терапии у реципиентов пересаженного сердца.

Длительный прием эверолимуса сопровождается нарушением метаболического обмена с развитием гиперхолестеринемии, гиперлипидемии и гипертриглицеридемии, что, в свою очередь, является фактором риска развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий.

Анализ лабораторных показателей липидного обмена среди пациентов, принимавших ингибиторы m-TOR, представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика показателей липидного обмена у реципиентов, принимающих эверолимус

Время после ТС Лабораторные показатели	Общий холестерин, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ИА
До конверсии	3,4 ± 0,8	2,1 ± 1,1	1,3 ± 0,4	1,4 ± 1,3	1,8 ± 1,1
6 мес после конверсии	4,3 ± 1,3	2,4 ± 0,8	1,5 ± 0,7	1,4 ± 0,7	2,5 ± 1,5
12 мес после конверсии	4,6 ± 1,5	2,7 ± 1,0	1,4 ± 0,5	1,6 ± 0,7	1,9 ± 0,9
P до конв.-6 мес	0,001	0,041	0,2	0,7	0,001
P до конв.-12 мес	0,001	0,001	0,5	0,1	0,1

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ИА – индекс атерогенности

Как видно из таблицы 4 на фоне приема эверолимуса через 6 месяцев было выявлено достоверное повышение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности. Через двенадцать месяцев наблюдения отмечалась тенденция к повышению уровня триглицеридов, не достигая уровня достоверности.

Через год и два года наблюдения величина уровня общего холестерина была достоверно выше среди реципиентов, которым произведена конверсия на эверолимус, и составил $4,6 \pm 1,5$ и $4,9 \pm 1,7$ соответственно в сравнении с $4,1 \pm 1,1$ и $4,2 \pm 1,2$ нг/мл среди реципиентов, продолжавших принимать препараты микофеноловой кислоты ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Анализ показателей обмена липидов показал достоверные различия среди двух групп пациентов. Среди реципиентов, принимавших эверолимус, было выявлено более значимое повышение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, а также тенденция к более высокому уровню триглицеридов.

Результаты настоящего фрагмента исследования показали, что назначение ингибиторов пролиферативного сигнала оправдано у реципиентов сердца с клиническими проявлениями нарушения функции почки, прогрессирования болезни коронарных артерий пересаженного сердца и риском развития злокачественных новообразований. Применение эверолимуса в составе комплексной иммуносупрессивной терапии позволяет улучшить прогноз выживаемости без нежелательных событий реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации сердца.

Анализ эффективности медикаментозных препаратов, влияющих на ренин – ангиотензин – альдостероновую систему (РААС), в комплексной терапии реципиентов сердца

Развитие фиброза миокарда трансплантированного сердца лежит в основе патогенеза сердечной недостаточности – часто субклинической, либо проявляющейся клиническими признаками дисфункции трансплантата у реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации сердца. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, кризы острого клеточного и антителоопосредованного отторжения, длительная иммуносупрессивная терапия, посттрансплантационная артериальная гипертензия, денервация донорского органа и др. – вот неполный перечень факторов, влияющих на развитие фиброза миокарда.

Лекарственные препараты ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину способствует уменьшению биодоступности ангиотензина II, тем самым препятствуя проявлению негативных эффектов последнего; спиронолактон является структурным аналогом альдостерона, блокирующим рецепторы к этому минералокортикоидному гормону, оказывая натрийуретическое, диуретическое действие; препятствуя негативным эффектам альдостерона, оказывая вазо- и кардиопротективное действие.

У реципиентов сердца мало изучена возможность получения позитивного эффекта при приеме, в дополнение к обязательной иммуносупрессивной терапии, лекарственных препаратов, влияющих на РААС, в качестве средств, замедляющих развитие фиброза миокарда и для лечения посттрансплантационной артериальной гипертензии.

Проведен анализ 681 пациента, которым в период с 10 января 2010 года по 29 декабря 2017 года была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Из 681 пациента, включенных в исследование, 54 реципиента были госпитализированы в стационар по поводу поздней дисфункции трансплантата.

Наличие хронической сердечной недостаточности при сохранной фракции выброса левого желудочка с признаками его диастолической дисфункции у реципиентов были диагностированы по данным эхокардиографического исследования (Рисунок 12).

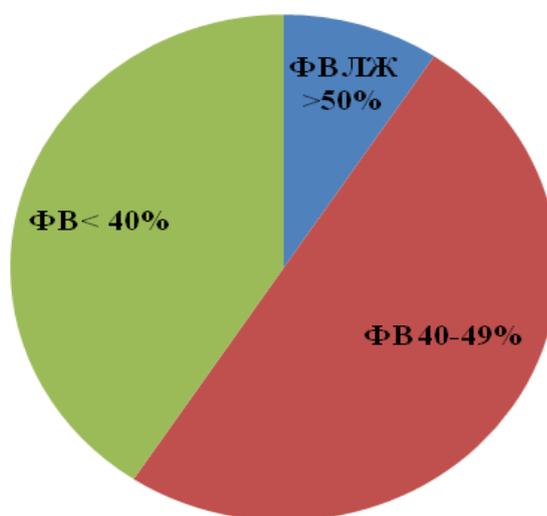


Рисунок 12 – Показатели ФВ ЛЖ у реципиентов с дисфункцией трансплантата

Как видно из рисунка 12, фракция выброса более 50% была диагностирована у 5 реципиентов; от 40 до 49% – у 27 реципиентов и менее 40% – у 22 реципиентов. Таким образом, большинство реципиентов имело дисфункцию трансплантата по рестриктивному типу и симптомы сердечной недостаточности при сохранной и/или незначительно сниженной сократительной способности миокарда левого желудочка.

Во всех 54 случаях (100%) по результатам эндомикардиальной биопсии был диагностирован выраженный фиброз миокарда (Рисунок 13 А, Б, В).

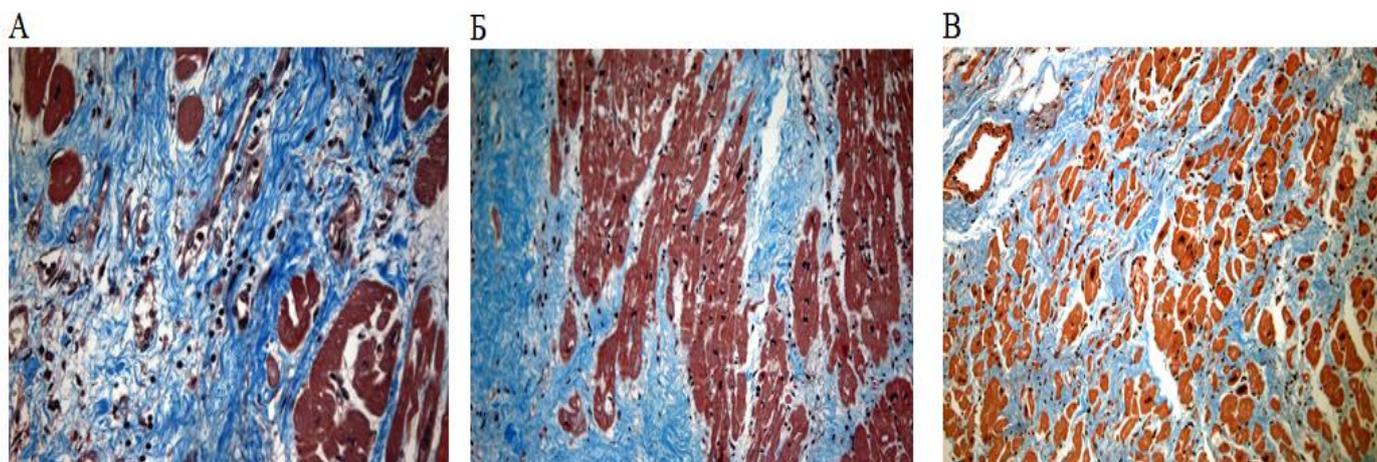


Рисунок 13 – Варианты фибrotических изменений, выявленных при гистологическом исследовании эндомикардиальных биоптатов. Окраска по Массону x200

У реципиентов с дисфункцией сердечного трансплантата по результатам патоморфологического исследования биоптата был диагностирован выраженный фиброз миокарда, с замещением кардиомиоцитов соединительной тканью.

Иммуносупрессивная терапия, которую получали реципиенты двух подгрупп, представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Иммуносупрессивная терапия, которую получали реципиенты двух подгрупп

Терапия, n (%)	Все пациенты (n=681)	Реципиенты с дисфункцией трансплантата n=54	Реципиенты без дисфункции трансплантата n=627
Такролимус	672 (98,8)	51	621
Циклоспорин	9 (1,2)	3 (5,5)	6 (0,9)
ММФ	681 (100)	54(100)	621(100)
Стероиды перорально	104 (15,3)	43 (79,6)	61 (9,7)
Статины	239 (35,1)	18 (33,6)	221 (35,2)

ММФ – микофенолата мофетил

Все реципиенты пересаженного сердца принимали терапию ингибиторами кальциневрина и препаратами микофеноловой кислоты. Среди реципиентов с дисфункцией трансплантата 79,6% реципиентов принимали кортикостероиды по поводу лечения кризов отторжения трансплантата; среди реципиентов с сохранной функцией трансплантата кортикостероиды принимали 9,7% пациентов. По процентному соотношению в отношении приема препаратов, влияющих на активность РААС, и антилипидемических средств достоверных различий выявлено не было. У 9 реципиентов с дисфункцией трансплантата с целью лечения дисфункции проводились дополнительные активные методы лечения, включающие в себя пульс-терапию стероидами, сеансы плазмафереза и/или введение моноклональных антител.

Оценка влияния гипертрофии миокарда на клинические результаты трансплантации показала следующее. По данным эхокардиографического исследования толщина задней стенки левого желудочка трансплантата в среднем составила $1,4 \pm 0,3$ (от 0,7 до 2,2) см, в зависимости от величины этого показателя, определяемого на разных сроках трансплантации сердца. У 54 реципиентов с диагностированной дисфункцией сердечного трансплантата и 156 пациентов с сохранной функцией этот показатель составил более 12 мм (от

12 до 22 мм), в остальных 471 случаях толщина задней стенки левого желудочка не превышала 12 мм. За весь период наблюдения из 54-х реципиентов подгруппы с дисфункцией трансплантата 16-ти пациентам была выполнена ретрансплантации сердца.

Ингибиторы АПФ были назначены у 167 (71,3%) реципиентов с артериальной гипертензией: лизиноприл в дозе от 2,5 до 5 мг/сут получали 38 пациентов, периндоприл в дозе от 2,5 до 10 мг/сут – 112 пациентов, рамиприл в дозе от 5 до 10 мг/сут – 17 пациентов (Рисунок 14).

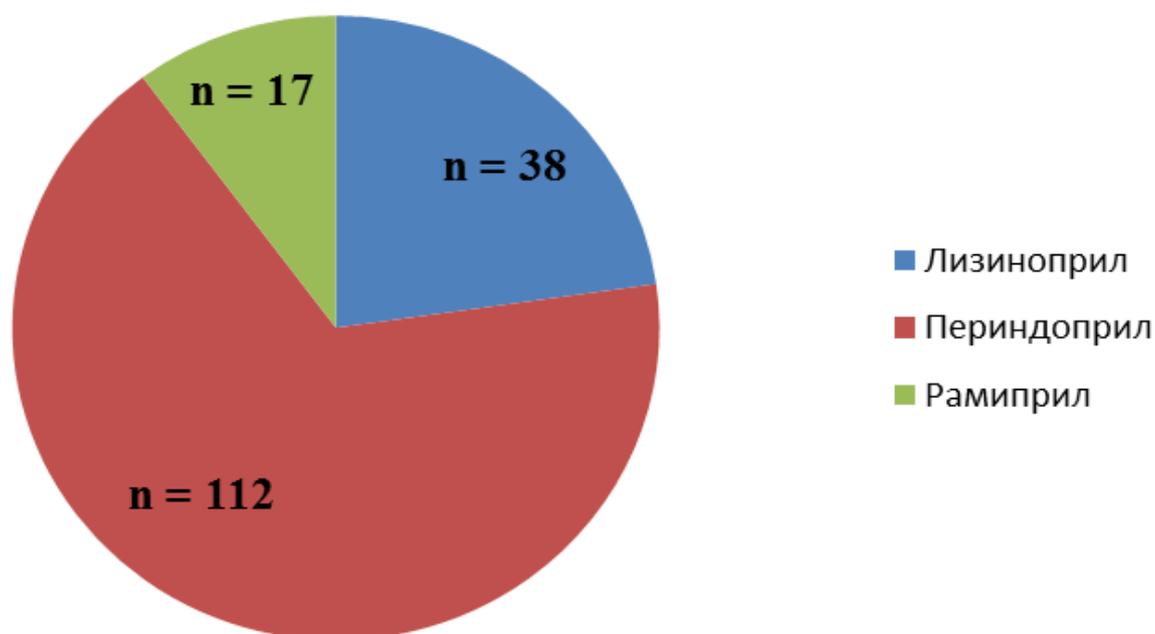


Рисунок 14 – Препараты ингибиторов АПФ, назначаемые реципиентам сердца, включенным в исследование

Помимо ингибиторов АПФ в качестве антигипертензивной терапии 67 реципиентов получали антагонисты кальция, комбинированная терапия и АПФ + антагонист Са была назначена у 37 пациентов. При плохо контролируемой артериальной гипертензии в качестве антигипертензивной терапии реципиентам сердца также могли назначаться ингибитора АПФ в сочетании и с диуретиком, и с антагонистом Са (Рисунок 15).

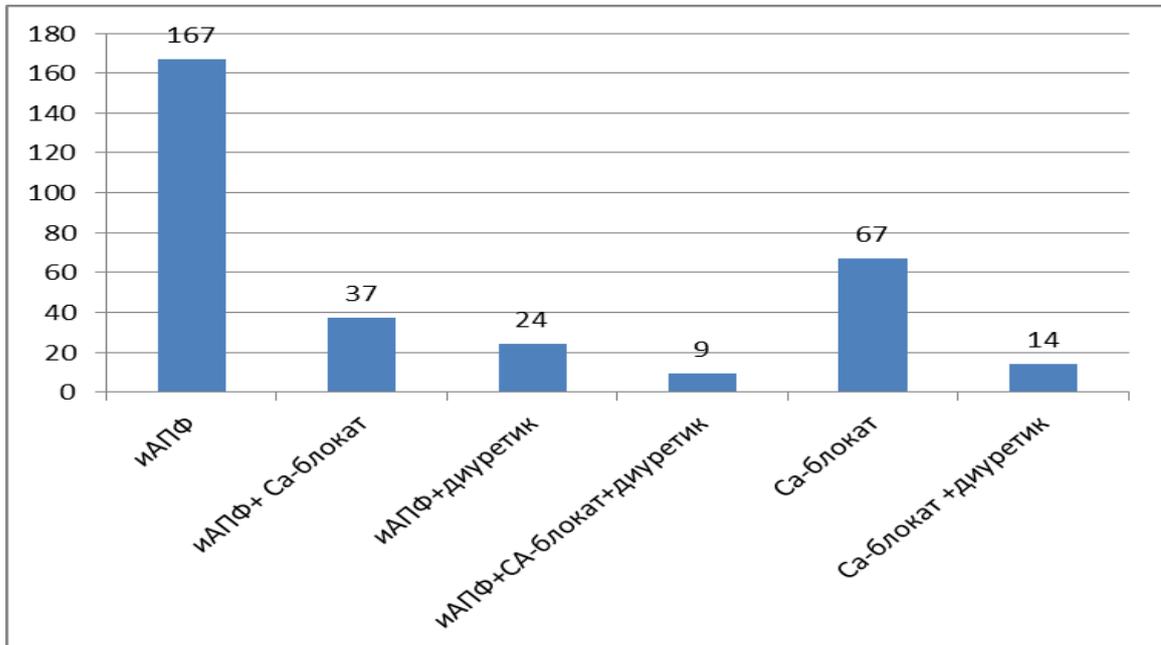


Рисунок 15 – Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у реципиентов пересаженного сердца

Большинство реципиентов сердца получали монотерапию препаратами иАПФ (при их непереносимости назначались блокаторы рецепторов к ангиотензину, БРА).

Анализ выживаемости без нежелательных событий реципиентов сердца, принимающих и не принимающих ингибиторы АПФ (БРА) в качестве антигипертензивных средств

За время наблюдения число нежелательных событий составило 81 (26,7%) у реципиентов, не принимавших после трансплантации препараты иАПФ (БРА), 22 (10,1%) у реципиентов, принимавших эти препараты.

Вероятность нежелательных событий в подгруппе реципиентов сердца, не принимавших иАПФ выше в 2,2 раза, в сравнении с подгруппой пациентов, которые принимали препараты, влияющие на ренин – ангиотензин – альдостероновую систему (ОШ = 2,2, 95% ДИ:1,3 – 3,9).

Средняя выживаемость без нежелательных событий в течение периода наблюдения в подгруппах реципиентов сердца, не принимавших иАПФ (БРА) и получавших эти лекарственные средства в дополнение к иммуносупрессивной терапии, соответственно, составила $1224,0 \pm 55,7$ и $1610,9 \pm 45,1$ дней.

На рисунке 16 представлены кривые выживаемости у реципиентов сердца, находившихся на терапии препаратами иАПФ (БРА) и не принимавших таковые.

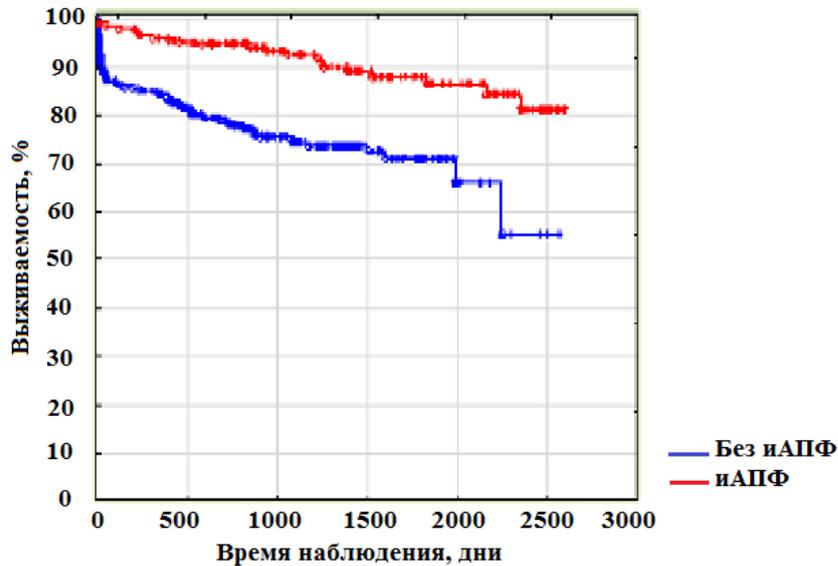


Рисунок 16 – Влияние иАПФ на выживаемость реципиентов сердца в отдаленном послеоперационном периоде

Выживаемость в двух подгруппах имела достоверные различия и была выше среди пациентов, принимавших ингибиторы АПФ по поводу артериальной гипертензии ($p = 0,001$).

Сравнительный анализ выживаемости реципиентов в зависимости от комбинаций принимаемой медикаментозной терапии представлен на рисунке 17.

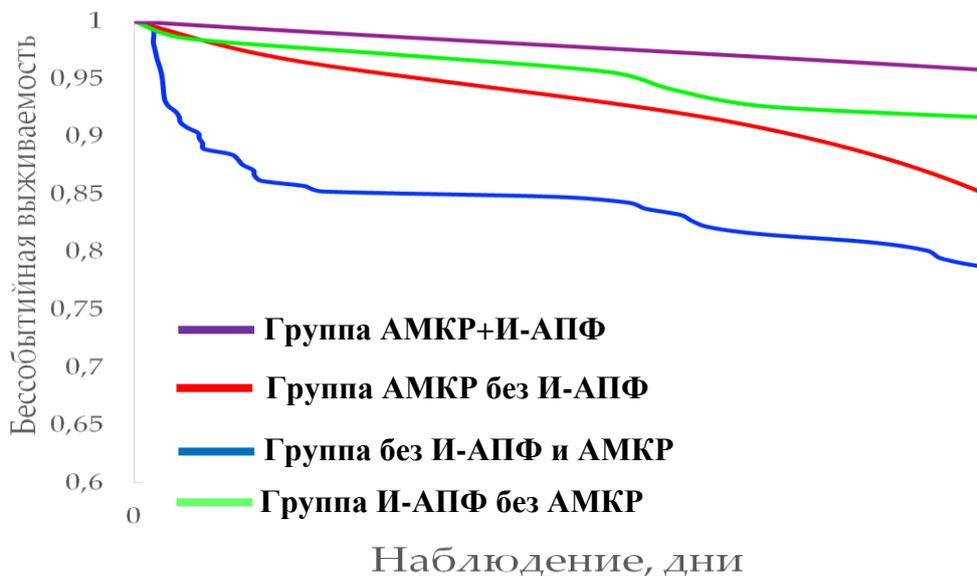


Рисунок 17 – Выживаемость без нежелательных событий реципиентов сердца, включенных в исследование

AMKP – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Наиболее благоприятный прогноз отмечался у реципиентов, принимающих комбинированную терапию антагонистом минералкортикоидных рецепторов спиронолактоном с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Таким образом, полученные в ходе анализа результаты показывают, что у реципиентов сердца дисфункция трансплантата, приводящая к нежелательным сердечно-сосудистым событиям, связана с развитием фиброза миокарда на фоне кризов острого отторжения трансплантата, течения хронического отторжения трансплантата, посттрансплантационной артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом и нарушением функции почки. При анализе эффективности дополнительной медикаментозной терапии, принимаемой в комбинации с иммуносупрессивной терапией, установлено, что частота развития нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца была значительно ниже среди пациентов, получавших комплексное медикаментозное лечение. Применение блокаторов ренин – ангиотензин – альдостероновой системы и антагонистов минералкортикоидных рецепторов в сочетании с иммуносупрессивной терапией достоверно улучшает отдаленный прогноз у реципиентов сердца.

При сравнении кривых выживаемости было показано, что у реципиентов сердца, принимающих ингибиторы АПФ в комбинации с антагонистами минералкортикоидных рецепторов, прогноз выживаемости лучше, в сравнении с реципиентами, не получавшими данного вида медикаментозного лечения.

Полученные в данной главе результаты позволяют сделать вывод о том, что применение АМКР улучшает выживаемость без нежелательных событий и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после ортотопической трансплантации сердца.

Ингибиторы ГМГ – КоА – редуктазы (статины) в комплексной терапии реципиентов пересаженного сердца

Помимо положительного эффекта направленного на нормализацию липидного обмена, у данной категории пациентов целесообразность приема статинов обусловлена их плеiotропными свойствами включающими: стимуляцию апоптоза, ингибирование ангиогенеза, подавление действия цитокинов и уменьшение уровня циркулирующих моноцитов.

Учитывая выше сказанное, одной из целей нашего исследования было оценить влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на прогноз выживаемости без нежелательных сердечно – сосудистых событий у реципиентов трансплантированного сердца.

Помимо иммуносупрессивной терапии в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в качестве комбинированной терапии часть реципиентов трансплантированного сердца принимали блокаторы ренин – ангиотензин альдостероновой системы и блокаторы минералкортикоидных рецепторов (Рисунок 18).

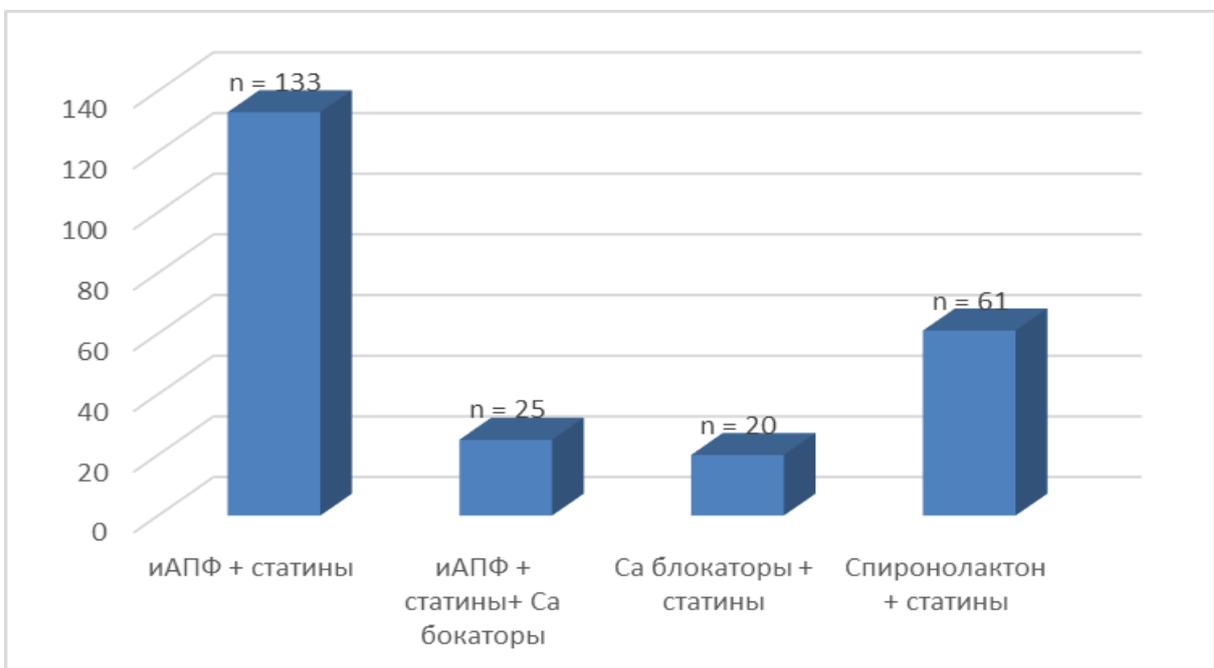


Рисунок 18 – Комбинации медикаментозной терапии реципиентов трансплантированного сердца

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с блокаторами ренин – ангиотензин – альдостероновой системы принимали 133 реципиента, 61 пациент принимал статины в сочетании с блокаторами минералкортикоидных рецепторов, остальные 25 и 20 пациентов принимали иАПФ и спиронолактон в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы соответственно.

Сравнительный анализ кривых выживаемости без нежелательных событий среди реципиентов сердца, которым были назначены препараты статинов, и пациентов группы сравнения при помощи лог-рангового метода также показал достоверность различий между группами (log rank $p < 0,001$) (Рисунок 19).

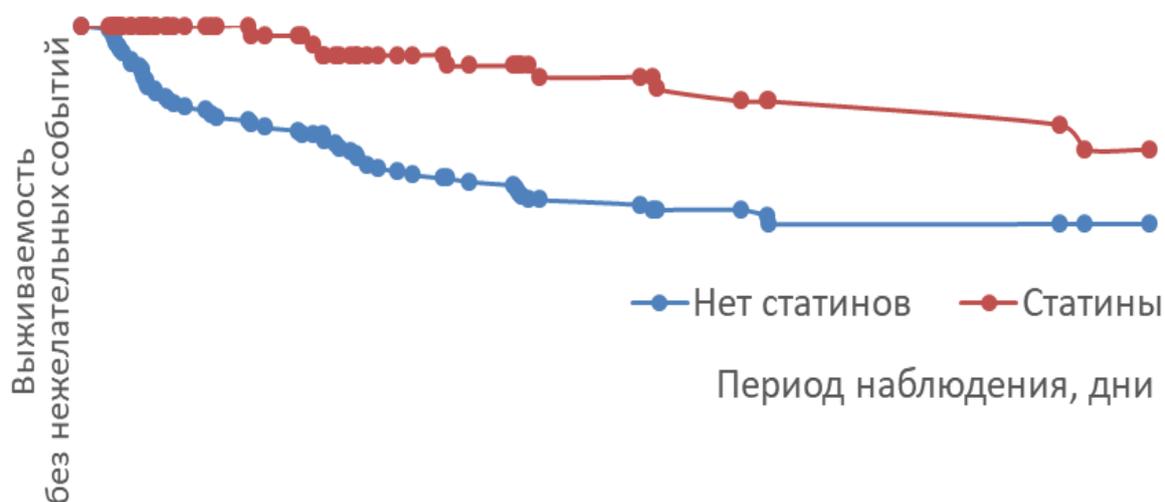


Рисунок 19 – Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий у реципиентов трансплантированного сердца, принимающих статины, и пациентов группы сравнения (log rank $p < 0,001$)

Сравнение лог-ранговым методом кривых выживаемости без нежелательных событий реципиентов трансплантированного сердца, получавших разные препараты статинов, не выявил достоверных различий.

Среди реципиентов сердца, включенных в анализ, у 30 был сахарный диабет 2-го типа, контролируемый при помощи пероральных средств. Одиннадцати пациентам были назначены статины. Частота развития нежелательных событий на фоне приема статинов была ниже, чем в основной группе, однако различия не достигли уровня статистической значимости, но носили характер тенденции (Рисунок 20).

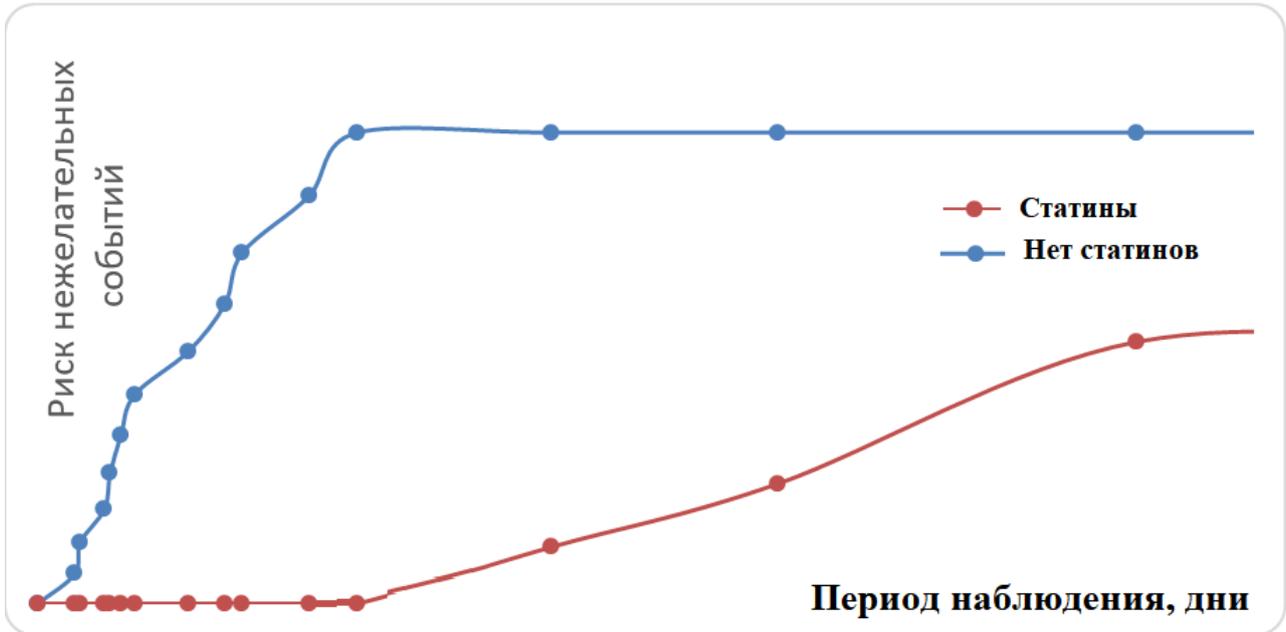


Рисунок 20 – Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца с сахарным диабетом 2-го типа, получающих и не получающих статины (log rank $p < 0,051$)

Среди включенных в анализ 248 реципиентов трансплантированного сердца без сахарного диабета статины были назначены 60 пациентам. Частота развития нежелательных событий на фоне приема статинов была достоверно ниже, чем в основной группе ($p=0,04$)

Сравнительный анализ кривых выживаемости без нежелательных событий среди реципиентов сердца, которым не были назначены ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы в сочетании с ингибиторами ренин – ангиотензин – превращающего фермента при помощи лог-рангового метода показал худший прогноз выживаемости среди пациентов, не принимавших данные группы препаратов (log rank $p < 0,002$) (Рисунок 21).

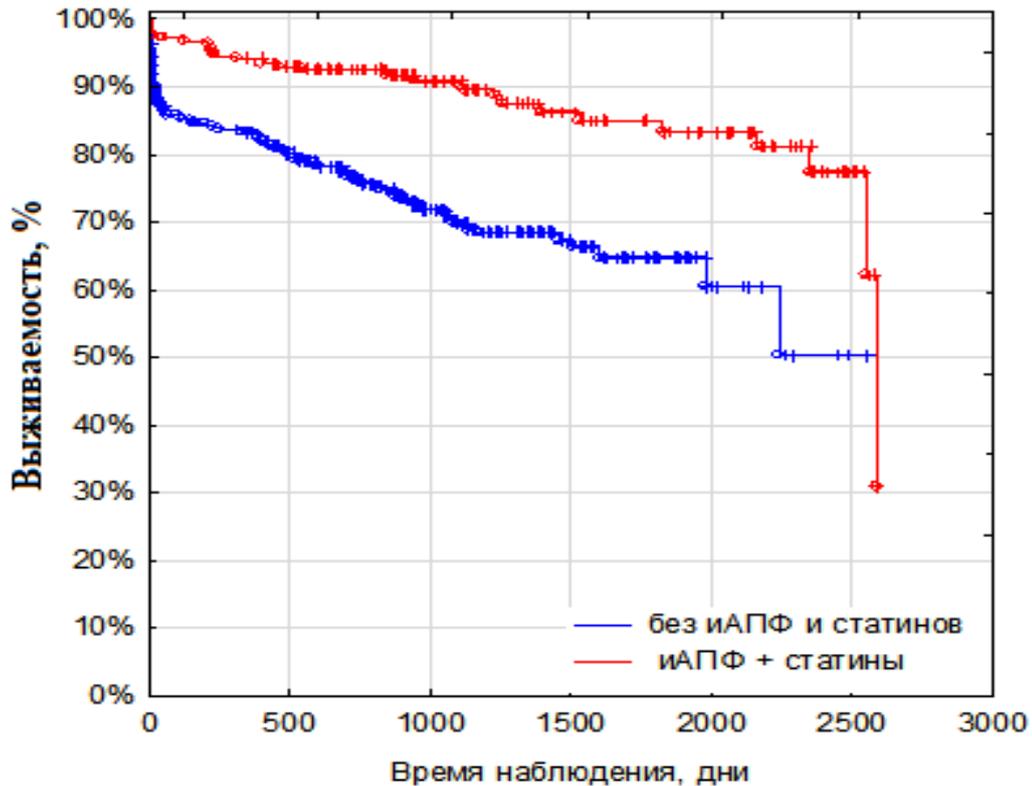


Рисунок 21 – Анализ выживаемости среди реципиентов, принимающих комбинацию статинов с иАПФ, и не принимающих данные группы препаратов ($p < 0,002$)

Сравнительный анализ кривых выживаемости без нежелательных событий среди реципиентов сердца, которым не были назначены препараты ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы в сочетании с ингибиторами ренин – ангиотензин – превращающего фермента, реципиентами, принимающими только иАПФ и сочетанная терапия статинами и ингибиторами ренин – ангиотензин – превращающего фермента при помощи лог-рангового метода показал, что наилучший прогноз выживаемости отмечался у реципиентов, принимавших сочетанную медикаментозную терапию ($p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимым независимым фактором, оказывающим влияние на исходы трансплантации сердца в когорте пациентов, оперированных за весь период 1986-2018 гг., явилось время выполнения операции: выживаемость реципиентов, переживших первые 30 дней после трансплантации, составила 10,5 лет; в 2007-2009 гг. отмечается улучшение выживаемости в 1,4 раза (95%ДИ 1,2-1,6, $p < 0,005$) в сравнении с более ранними интервалами времени; с 2013-2015 гг. – отсутствие достоверных различий с предшествующими годами, что указывает на замедление динамики улучшения отдаленных клинических результатов.

2. У реципиентов сердца, принимающих в составе иммуносупрессивной терапии ингибитор пролиферативного сигнала эверолимус в комбинации с такролимусом, выживаемость без нежелательных событий не хуже, чем у реципиентов, протокол иммуносупрессии которых включает комбинацию такролимуса и производных микофеноловой кислоты.

3. Конверсия препарата микофеноловой кислоты на эверолимус, в составе комбинированной иммуносупрессивной терапии у реципиентов при почечной недостаточности после трансплантации сердца оказывает нефропротективное действие: повышение скорости клубочковой фильтрации и снижение уровня креатинина в сыворотке крови в первый месяц, с сохранением стабильного уровня креатинина в течение двух лет наблюдения.

4. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (или блокаторов рецепторов к ангиотензину) дополнительно к иммуносупрессивной терапии улучшает выживаемость без нежелательных событий у реципиентов трансплантированного сердца в течение $1556,2 \pm 42,9$ дней после трансплантации сердца.

5. Назначение антиминералкортикоидного средства (спиронолактона) сопровождается увеличением выживаемости без нежелательных событий и снижением частоты развития нежелательных событий у реципиентов трансплантированного сердца.

6. У реципиентов сердца, получающих спиронолактон в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, прогноз отдаленной выживаемости без нежелательных событий более благоприятен, чем у реципиентов, не получающих, либо получающих по отдельности указанные препараты, что может служить обоснованием включения антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в схему медикаментозной терапии реципиентов трансплантированного сердца.

7. Прием препаратов ГМГ-КоА-редуктазы в составе комплексной медикаментозной терапии связан с достоверно более высокой выживаемостью реципиентов сердца, в сравнении с реципиентами, не принимающими статины ($p < 0,001$).

8. На фоне приема статинов частота развития нежелательных событий у реципиентов без сахарного диабета достоверно ниже ($p=0,04$), а у реципиентов с контролируемым при помощи медикаментозных средств сахарным диабетом 2 типа – имеет тенденцию к снижению в сравнении с реципиентами, не получающими статины.

9. Наилучший прогноз выживаемости без нежелательных событий в течение $1863,9 \pm 54,3$ дней после трансплантации имеет место у реципиентов сердца, получающих в составе комплексной медикаментозной терапии ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение ингибиторов пролиферативного сигнала оправдано у реципиентов сердца с клиническими проявлениями нарушения функции почек, прогрессирования васкулопатии трансплантата, риском развития злокачественных новообразований.

2. На фоне комбинации иммуносупрессивных препаратов, включающих ингибитор пролиферативного сигнала эверолимус и такролимус, рекомендуется осуществлять регулярный контроль показателей обмена липидов и учитывать их изменения при назначении дополнительной медикаментозной терапии.

3. В качестве антигипертензивной терапии у реципиентов сердца целесообразно использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (при их непереносимости – блокаторов рецепторов к ангиотензину), оказывающих положительное влияние на отдаленный прогноз.

4. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у реципиентов трансплантированного сердца хорошо переносится на фоне иммуносупрессивной терапии, не вызывает побочных реакций.

5. Применение комбинации ингибиторов ренин – ангиотензин – альдостероновой системы и блокатора минералкортикоидных рецепторов спиронолактона в качестве дополнительной терапии реципиентов трансплантированного сердца является безопасным и позволяет улучшить выживаемость без нежелательных событий.

6. Применяемые в качестве дополнительной терапии препараты, влияющие на активность ренин – ангиотензин – альдостероновой системы, и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы хорошо переносятся реципиентами трансплантированного сердца на фоне иммуносупрессивной терапии, однако при их применении необходим динамический клинический и лабораторный контроль состояния реципиентов.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Мерзляков В.Ю., Колоскова Н.Н., Махалин М.В. Применение искусственного правого желудочка сердца «Berlin Heart EXCOR» у пациента с аритмогенной дисплазией правого желудочка// Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева. Грудная и сердечно – сосудистая хирургия, Том 10. № 1, 2012. С. 84-91.
2. Бокерия Л.А., Колоскова Н.Н. Критерии отбора больных для формирования листа ожидания на трансплантацию сердца// Информационный сборник: сердечно – сосудистая хирургия – 2012 - №1 – С. 31-41.
3. Колоскова Н.Н., Шаталов К.В. Применение искусственных левых желудочков сердца в качестве моста к трансплантации сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014. № 4. С. 11-15.
4. Шевченко А.О., Никитина Е.А., Можейко Н.П., Тюняева И.Ю., Колоскова Н.Н. Распространенность и предикторы артериальной гипертензии у реципиентов сердца//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 3. С. 33-39
5. Колоскова Н.Н., Попцов В.Н., Салихова Г.М. Использование амиодарона у реципиентов в листе ожидания трансплантации сердца//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 2. С. 133-138.
6. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Колоскова Н.Н., Масютин С.А., Ухренков С.Г., Догонашева А.А. Трансплантация сердца от доноров старших возрастных групп//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 1. С. 89-102.
7. Шевченко А.О., Никитина Е.А., Колоскова Н.Н., Шевченко О.П., Готье С.В. Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий реципиентов сердца//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17. № 4. С. 4-11.

8. Готье С.В., Попцов В.Н., Колоскова Н.Н., Захаревич В.М., Шевченко А.О., Муминов И.И., Никитина Е.А., Кван В.С., Халилулин Т.А., Закирьянов А.Р., Гольц А.М. Лист ожидания трансплантации сердца ФГБУ «НМИЦ ТИО им. Ак.В.И.Шумакова» тенденции за период с 2010 – го по 2017 год//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 4. С. 8-13.

9. Саховский С.А., Изотов Д.А., Колоскова Н.Н., Муминов И.И., Ахмадзай Р.Л., Фараджов Р.А., Спирина Е.А., Попцов В.Н., Миронков Б.Л., Шевченко А.О. Ангиографическая оценка атеросклеротического поражения коронарных артерий сердечного трансплантата//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 4. С. 22-29

10. Шевченко А.О., Фараджов Р.А., Изотов Д.А., Колоскова Н.Н., Никитина Е.А., Гичкун О.Е., Орлов В.И., Тюняева И.Ю., Миронков Б.Л. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента у реципиентов сердца: результаты одноцентрового исследования//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 4. С. 14-21

11. Колоскова Н.Н., Никитина Е.А., Захаревич В.М., Муминов И.И., Кван В.С., Попцов В.Н., Шевченко А.О., Ахмадзай Р.Л., Изотов Д.А. Конверсия на эверолимус с целью сохранения функции почек при трансплантации сердца, персонализированный подход при выборе иммуносупрессивной терапии//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 3. С. 70-74

12. Попцов В.Н., Захаревич В.М., Спирина Е.А., Хатуцкий В.М., Колоскова Н.Н., Тюняева И.Ю., Пчельников В.В., Устин С.Ю., Масютин С.А., Воронков В.Ю., Догонашева А.А., Алиев Э.З. Опыт трансплантации сердца от доноров с фракцией изгнания левого желудочка менее 40%//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 2. С. 29-36

13. Готье С.В., Миронков А.Б., Саховский С.А., Колоскова Н.Н., Муминов И.И., Спирина Е.А., Тюняева И.Ю., Миронков Б.Л. Оценка эффективности реваскуляризации миокарда у потенциальных реципиентов сердца с хронической сердечной недостаточностью

ишемического генеза. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 1. С. 39-44

14. Халилулин Т.А., Захаревич В.М., Попцов В.Н., Иткин Г.П., Шевченко А.О., Саитгареев Р.Ш., Гольц А.М., Закирьянов А.Р., Колоскова Н.Н., Абрамова Н.Н., Захаревич Н.Ю., Никитина Е.А., Данилина М.А., Готье С.В. Особенности имплантации системы поддержки насосной функции сердца АВК – Н в качестве «моста» к трансплантации сердца//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 1. С. 13-22

15. Колоскова Н.Н., Попцов В.Н., Шевченко А.О. Персонализированный подход к выбору иммуносупрессивной терапии при трансплантации сердца//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 1. С. 127-137

16. Шевченко А.О., Фараджов Р.А., Изотов Д.А., Колоскова Н.Н., Никитина Е.А., Гичкун О.Е., Орлов В.И., Тюняева И.Ю., Миронков Б.Л. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента у реципиентов сердца: результаты одноцентрового исследования//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 4. С. 14-21.

17. Купряшов А.А., Ривняк М.И., Колоскова Н.Н., Глушко Л.А., Мироненко В.А., Бокерия Л.А. Факторы, определяющие физическую работоспособность больных с недостаточностью кровообращения и анемией//Креативная кардиология. 2019. Т. 13. № 4. С. 349-362

18. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Ухренков С.Г., Устин С.Ю., Масютин С.А., Хатуцкий В.М., Воронков В.Ю., Алиев Э.З., Догонашева А.А., Золотова Е.Н., Скокова А.И., Агасян П.М. Трансплантация сердца от доноров с расширенными критериями//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. № 5. С. 28-32

19. Саховский С.А., Колоскова Н.Н., Изотов Д.А., Спирина Е.А., Гончарова А.Ю., Лучкин В.М., Миронков Б.Л. Оценка продолжительности жизни реципиентов с трансмиссивным поражением коронарных артерий // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. № 4. С. 14-19

20. Готье С.В., Захаревич В.М., Халилулин Т.А., Шевченко А.О., Попцов В.Н., Ахмадзай Р.Л., Гольц А.М., Закирьянов А.Р., Колоскова Н.Н., Захаревич Н.Ю., Никитина Е.А., Поздняков О.А., Кирьяков К.С. Трансплантация сердца как радикальный метод восстановления качества жизни у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. № 2. С. 7-15

21. Колоскова Н.Н., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Муминов И.И., Можейко Н.П., Гичкун О.Е., Никитина Е.А., Кван В.С., Халилулин Т.А., Закирьянов А.Р., Шевченко А.О. Гендерные аспекты развития кризов антителоопосредованного отторжения и васкулопатии трансплантата у реципиентов пересаженного сердца: опыт одного центра//Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. № 1. С. 17-22.

22. Саховский С.А., Колоскова Н.Н., Гончарова А.Ю., Миронков Б.Л. Внутрисосудистые методы визуализации в оценке васкулопатии трансплантированного сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. № 1. С. 165-168

23. Готье С.В., Шевченко А.О., Цирульникова О.М., Хомяков С.М., Котенко О.Н., Виноградов В.Е., Абызов И.Н., Аветисян Г.Д., Анисимов А.Ю., Артюхина Л.Ю., Беков М.Т., Бердинский В.А., Богданов В.С., Быков А.Ю., Винокуров А.Ю., Гончарова А.Ю., Евдокимов Д.П., Езерский Д.В., Загайнов В.Е., Захаревич В.М., Зеленин К.Н., Иванова Е.С., Карташев А.А., Квадратова Н.Г., Ким И.Г., Колоскова Н.Н. и др. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов сердца, почки, печени: первые результаты национального многоцентрового наблюдательного исследования «РОККОР-РЕЦИПИЕНТ» // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. Т. 22. № 3. С. 9-17.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ISHLT – (англ., International Society for Heart and Lung Transplantation)

Международное общество трансплантации сердца и легких

UNOS – (англ., United Network for Organ Sharing) Объединенная сеть обмена органами

ИА – индекс атерогенности

иАПФ - блокаторы ренин – ангиотензин альдостероновой системы

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца

ОХ – общий холестерин

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ТГ – триглицериды

ТС – трансплантация сердца

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность