

Для того, чтобы не произошло отторжение пересаженного органа необходимо проведение иммуносупрессивной терапии. Неверно думать, будто она полностью выключает или подавляет иммунитет, вызывает выключение защитных механизмов. Современная медикаментозная иммуносупрессия меняет иммунитет, блокируя на разных уровнях механизмы агрессии иммунитета против пересаженного органа. Действительно, состояние иммуносупрессии несколько повышает восприимчивость организма к инфекциям, в первую очередь вирусным. Кроме того, иммуносупрессивные препараты имеют некоторые особенности, которые необходимо знать как врачу, так и пациенту, который их принимает.

Важно помнить следующее. Несоблюдение рекомендаций врача пациентами после трансплантации печени создаёт угрозу жизни. Назначенная иммуносупрессивная терапия должна приниматься неукоснительно и точно до минуты и до таблетки. Человек, лукавящий, обманывающий врачей, родственников в приёме препаратов, обманывает только самого себя. Хорошее самочувствие, большой срок после трансплантации, хорошие показатели не означают, что можно самостоятельно отменить или снизить дозировку иммуносупрессивной терапии. Зная, что эксперименты на людях запрещены, мы не должны ставить экспериментов на самих себе. Перечислим основные препараты, с которыми Вы сможете столкнуться после трансплантации. Эти препараты применяются во всех странах мира. Вы можете быть уверены, что получаете такую же современную иммуносупрессию, как и пациенты в Токио, Ганновере, Нью-Йорке, Москве. Приведённые данные носят ориентирующий характер. За более подробной информацией обращайтесь, пожалуйста, к инструкции по медицинскому применению препарата, вложенной в упаковку.

Если Вы забыли своевременно принять дозу препарата или после приема таблетки Вас вырвало, примите пропущенную дозу. Однако, если уже почти наступило время для приёма следующей дозы, пропустите пропущенную дозу и продолжайте регулярный режим дозирования. Не принимайте двойную дозу, чтобы наверстать пропущенный прием. Один пропущенный прием препарата как правило не опасен, но таких пропусков должно быть как можно меньше.

Такролимус (програф, прилуксид, рединесп)

Иммуносупрессивный препарат такролимус был открыт в 1984 году как продукт жизнедеятельности грибов из почвы в Японии. Являясь макролидным антибиотиком, он обладает слабым противомикробным и противогрибковым действием, но наиболее мощным является его иммуносупрессивное действие. Широко внедрён в клиническую практику благодаря трудам отца современной трансплантологии Томаса Старзла. Химически является 23-членным макролидом. Угнетает кальциневрин, приводя к снижению

выделения лимфоцитами интерлейкина-2. В настоящее время такролимус является золотым стандартом и препаратом №1 в проведении иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени.

Этот препарат обладает рядом специфических особенностей, которые надо понимать.

- Нельзя принимать расчётную дозировку препарата. Доза всегда подбирается по уровню концентрации этого препарата в сыворотке. Окно концентрации, в которое мы стремимся попасть, как правило составляет 6-9 нг/мл, однако в индивидуальных случаях трансплантолог меняет его.
- Такролимус взаимодействует с большим числом других препаратов. Если в инструкции препарата написано, что он метаболизируется печенью, такая вероятность высокая, если написано, что он метаболизируется цитохромом P450, он точно взаимодействует. Нужно посоветоваться с врачом-трансплантологом.
- Концентрация такролимуса меняется и при физической активности, употреблении некоторой пищи (грейпфрутов), поэтому регулярный контроль концентрации такролимуса необходим
- При передозировке такролимуса и повышении его концентрации, а иногда и при нарастании концентрации такролимуса может появиться дрожь в руках, тревога, бессонница, покалывание в пальцах. Об этом сразу необходимо уведомить своего врача.
- У некоторых пациентов, достаточно редко (заранее это обычно сложно предсказать) приём такролимуса приводит к повышению уровня сахара в крови, так что иногда это требует приёма сахароснижающей терапии. Это не диабет как таковой, но требует коррекции и наблюдения.
- При поносе концентрация такролимуса повышается, а при длительном запоре понижается. При развитии длительных нарушений стула также рекомендуется связаться с трансплантационной командой и определить концентрацию препарата для её возможной коррекции.
- Такролимус повышает чувствительность организма к ультрафиолетовым лучам, поэтому на фоне его приёма рекомендуется воздерживаться от длительного нахождения на ярком солнце.

Такролимус пролонгированного действия (адваграф)

Форма пролонгированного действия такролимуса полностью идентична такролимусу, однако суточная доза принимается в один прием – как правило, утром. Все предосторожности в отношении такролимуса распространяются и на данную форму.

Циклоспорин А (сандиммун неорал, экорал, панимун беорал)

Циклоспорин был открыт в 1969 году в Норвегии как продукт жизнедеятельности почвенных грибов. В 1972 году в Швейцарии открыто его действие на иммунитет. Как и такролимус, является ингибитором кальциневрина. Имеет меньшую по сравнению с такролимусом эффективность и более выраженную нефротоксичность. Так как концентрация препарата после его приёма меняется, как правило берут кровь для её

определения до приёма таблеток (обычно, за 30 минут до очередного приёма) – это называется «нулевой» концентрацией или C_0 . Также иногда определяют концентрацию препарата на 2 часа после приёма очередной дозы – концентрацию C_2 . В сложных случаях концентрацию определяют несколько раз в разные сроки после приема препарата, строят кривую препарата и определяют интегральный показатель – площадь под кривой концентрации (AUC). В редких случаях прием циклоспорина повышает артериальное давление. Редким осложнением также является гиперплазия дёсен. При появлении разрастания тканей дёсен необходимо сообщить своему врачу и обратиться к стоматологу. Если у Вас имеется склонность к повышению уровня холестерина в крови, прием циклоспорина может способствовать его повышению.

Мы назначаем циклоспорин довольно редко, например, при непереносимости препаратов такролимуса

Микофенолаты: микофеноловая кислота (майфортик), микофенолата мофетил (селлсепт, майсепт, микофенолат тл)

Препараты микофеноловой кислоты имеют выраженное иммуносупрессивное действие при небольшом количестве побочных эффектов. Они подавляют фермент, синтезирующий основания для образования ДНК, за счёт чего тормозят деление Т и В лимфоцитов. У некоторых пациентов прием препаратов микофеноловой кислоты достаточно редко приводит к прокинетическому эффекту: увеличивается активность кишечника вплоть до развития диареи. При приёме этих препаратов необходимо контролировать уровень лейкоцитов, при тенденции к снижению необходимо корректировать дозировку во избежание развития инфекционных осложнений (вирусных, в первую очередь). Применение цитостатических иммуносупрессивных препаратов несколько замедляет заживление ран

Ингибиторы mTOR рецепторов: сиролимус (рапамун), эверолимус (сертикан)

Оба этих препарата имеют сходное действие. Эффект этих препаратов опосредован через другой рецептор, называемый m-TOR. Они не подавляют выделение интерлейкина -2, как такролимус, а блокируют ответ Т и В лимфоцитов на его введение. Поэтому совместное применение циклоспорина/такролимуса и рапамуна/эверолимуса является перспективным приёмом. Оба этих препарата обладают противоопухолевой активностью. Поэтому сиролимус/эверолимус могут назначаться пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой, при наличии риска развития опухоли. Несмотря на то, что применение этих препаратов, также может повышать уровень холестерина, они имеют действие, тормозящее развитие атеросклеротического поражения сосудов. В некоторых редких случаях применение сиролимуса/эверолимуса приводит к лёгочным осложнениям (пневмонит), требующим коррекции лечения. Хотя концентрация сиролимуса/эверолимуса менее вариабельна, при применении этих препаратов также необходимо определение их концентрации в крови. Но фоне приема сиролимуса/эверолимуса несколько хуже заживают раны. Является

тератогенным, поэтому перед наступлением беременности и во время его прием нежелателен, необходима замена.

Азатиоприн

Азатиоприн является классическим иммуносупрессивным препаратом, введенным в клиническую практику в 1978 году основоположником мировой трансплантации Роем Калном. Данный препарат обладает лимфостатическим действием. Превращаясь в активную форму 6-меркаптопурин, азатиоприн подавляет синтез ДНК в быстро делящихся клетках, в том числе, в Т и В лимфоцитах. Контроль концентрации этого препарата не нужен. Нужен контроль количества лейкоцитов в крови, так как азатиоприн может понижать его. Как и у других лимфостатических иммуносупрессивных препаратов, длительный приём азатиоприна может повышать риск развития некоторых опухолей, о чём нужно помнить. На фоне приёма азатиоприна редко может развиваться острый панкреатит. Несмотря на то, что в клинической практике встречаются более эффективные препараты со сходным действием, недорогой азатиоприн до сих пор имеет место в клинической практике лечения пациентов после трансплантации. Принимается два раза в день в одно и то же время.

Преднизолон, метилпреднизолон (метипред)

Глюкокортикоидные гормоны являются классическим компонентом иммуносупрессивной терапии. С их применением связаны частые страхи и домыслы. Действительно, в прошлом, когда после трансплантации глюкокортикоиды длительно применялись в больших дозировках, на этом фоне возникали такие побочные эффекты, как увеличение веса, покраснение лица, чувство «приливов» после приёма таблеток, увеличение аппетита и другие. Однако сейчас схемы снижения глюкокортикоидов претерпели значительные изменения и дозировки и сроки применения препаратов минимизированы, такие побочные эффекты выражены крайне редко. Под действием глюкокортикоидов уменьшается количество лимфоцитов и уменьшается их активность. Наш центр назначает глюкокортикостероиды крайне редко. Через некоторое время мы снижаем дозировку стероидов или отменяем их приём.

Общие принципы приёма иммуносупрессивных препаратов

- Современная иммуносупрессивная терапия при точном и правильном применении не наносит организму явного вреда. Представления, которые бытуют, о том, что иммуносупрессия «травит организм» или «сажает печень» не соответствуют действительности
- Иммуносупрессивная терапия не выключает иммунитет, а меняет некоторые его звенья. Действительно, это может повысить риск развития некоторых вирусных инфекций, несколько повышает частоту развития некоторых опухолей. Помня об этом и своевременно принимая нужные меры, сотни тысяч пациентов после трансплантации во всём мире ведут абсолютно нормальный образ жизни
- Проведение постоянной иммуносупрессивной терапии – единственный способ избежать развития отторжения на протяжении всей жизни трансплантата. Нельзя

самостоятельно менять дозировки иммуносупрессивных препаратов или прекращать их приём, это всегда чревато нежелательными последствиями

- Иммуносупрессивные препараты нуждаются в мониторинге. Поэтому Вы всегда должны помнить последнюю концентрацию препарата, который Вы принимаете, а также уровень лейкоцитов в крови. Нужно регулярно сдавать анализы.
- Обратитесь к врачу, если Вам назначены какие-либо дополнительные препараты, у Вас были рвота или любые длительные нарушения стула, так как это способно вызвать нарушение их концентрации
- Принимать препараты нужно всегда в одно и то же время. Если Вы переезжаете в новый часовой пояс обычно рекомендуется со дня переезда начинать принимать препарат по новому времени, но в те же часы.
- В стационаре всем пациентам мы выдаём листы приёма таблеток, в которых указываем в какое время какие препараты принимать. Дома Вам нужно иметь такой же лист, вносить в него коррективы. Если у Вас есть возможность, такой лист можно вести в электронном виде. Пример вида такого листа (названия препаратов, дозы и время приёма, естественно будут другими):

Время	Препарат	Дозировка
7:00	Ирбесартран	1 таб
8:00	Микофеноловая кислота	2 таб
10:00	Такролимус	1 мг – 2 таб, 0,5 мг – 1 таб
12:00	Метилпреднизолон	2 таб
19:00	Ирбесартран	1 таб
20:00	Микофеноловая кислота	2 таб
22:00	Такролимус	1 мг – 2 таб, 0,5 мг – 1 таб

- Чтобы не забывать принимать таблетки многие пациенты настраивают в своих телефонах или мобильных устройствах напоминания по времени. Можно просить контролировать приём Вами таблеток членов Вашей семьи.
- Если Вы забыли принять очередную дозу препаратов или после приема таблетки Вас вырвало, примите пропущенную дозу. Однако, если уже почти наступило время для приёма следующей дозы, пропустите пропущенную дозу и продолжайте регулярный режим дозирования. Не принимайте двойную дозу, чтобы наверстать пропущенный прием. Один пропущенный прием препарата как правило не опасен, но таких пропусков должно быть как можно меньше.
- Храните иммуносупрессивные препараты так, как указано в их инструкциях по медицинскому применению