



Департамент  
здравоохранения  
города Москвы



НИИ  
ОРГАНИЗАЦИИ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И МЕДИЦИНСКОГО  
МЕНЕДЖМЕНТА

Ю. О. Малиновская

# МЕДИКАМЕНТЫ: ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ И ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВА

Брошюра для реципиентов  
органов

МОСКВА  
2 0 2 3



Государственное бюджетное учреждение  
«Научно-исследовательский институт организации  
здравоохранения и медицинского менеджмента  
Департамента здравоохранения города Москвы»

---

Ю. О. Малиновская

# **МЕДИКАМЕНТЫ: ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ И ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВА**

Брошюра для реципиентов  
органов

Москва

2023

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Эта брошюра создана для тех, кому необходима базовая практическая информация о трансплантации. Пособие предназначено для пациентов, которые перенесли пересадку солидных органов, и их близких, но оно также будет полезно врачам-терапевтам, хирургам, нефрологам, гастроэнтерологам, гепатологам, кардиологам, эндокринологам и другим специалистам, а также ординаторам, медсестрам, студентам медицинских вузов, начинающим работать в области трансплантологии или иногда сталкивающимся с пациентами, нуждающимися в пересадке.

Представленная здесь информация несет просветительскую и практическую пользу и призвана помочь реципиентам найти ответы на вопросы, возникающие при приеме лекарств, проинформировать об особенностях и механизмах действия иммуносупрессивной и другой терапии и уменьшить тревогу, связанную с необходимостью ежедневно принимать препараты.

Данная брошюра будет полезна при трансплантации любого органа: почки, печени, сердца, легких, поджелудочной железы – потому что содержит практические советы и общую информацию необходимую всем реципиентам.

Данная брошюра не заменяет и не отменяет рекомендаций лечащего и наблюдающего врача. В каждом конкретном центре трансплантации существуют нюансы лечения и ухода за больными, поэтому стоит учитывать, что подходы центров могут иметь различия. Тем не менее информированность пациентов способствует улучшению приверженности к лечению и результатов трансплантаций.

# СОДЕРЖАНИЕ

Лекарственное лечение после пересадки.....	4
Отторжение .....	5
Механизмы отторжения .....	7
Как работает иммуносупрессия .....	11
Диагностика отторжения .....	14
Лечение отторжения.....	16
Концентрация иммунодепрессантов .....	18
Вариабельность концентрации иммунодепрессантов.....	20
Интересные вопросы об иммуносупрессии.....	22
Как не забывать принимать лекарства .....	24
<b>Иммунодепрессанты.....</b>	<b>26</b>
Такролимус .....	26
Циклоспорин .....	31
Глюкокортикостероиды.....	38
Микофенолаты .....	42
Эверолимус.....	45
Азатиоприн .....	48
<b>Сопутствующие препараты .....</b>	<b>51</b>
Валганцикловир.....	51
Ко-тримоксазол (Бисептол®) .....	52
Флуконазол.....	54
Нистатин.....	55
Ацетилсалициловая кислота (аспирин).....	56
Омепразол и другие ингибиторы протонной помпы.....	57
Препараты с недоказанной эффективностью.....	59
Список литературы.....	63

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## Лекарственное лечение после пересадки

Лекарственное лечение, необходимое при трансплантации, начинается еще на операционном столе. Кроме препаратов, необходимых для проведения наркоза, реципиенту вводят антибиотики, а в момент реперфузии (восстановления кровотока) – индукционную иммуносупрессию. В ее состав входят метилпреднизолон и препараты антител против лимфоцитов. В раннем послеоперационном периоде при необходимости вводятся их последующие дозы. В зависимости от выбранного врачом препарата это может быть одно введение или несколько.

Также в первые дни реципиент получает внутривенно противoinфекционную антикоагулянтную профилактику, гастропротективную терапию и остальные необходимые лекарства. Первые таблетки, которые принимает реципиент, – это основные препараты поддерживающей иммуносупрессии, такролимус или циклоспорин.

Как только заканчивается необходимость во внутривенном введении, пациента переводят на прием внутрь тех препаратов, у которых есть пероральные формы (капсулы, таблетки и др.), и в таблетницу добавляются гастропротекция (ингибиторы протонной помпы), профилактика инфекций (нистатин или флуконазол, валганцикловир и Ко-тримоксазол) и антиагрегант (ацетилсалициловая кислота). Кроме этого, в зависимости от пересаженного органа в назначениях появляются еще некоторые лекарства, например, урсодезоксихолевая кислота у реципиентов печени необходима для хорошего оттока желчи.

Профилактическая терапия в раннем посттрансплантационном периоде позволяет предупредить серьезные осложнения. Однако в незнакомых препаратах можно легко запутаться.

### Избежать ошибок в приеме лекарств помогает:

- мотивация. Стоит разобраться, для чего нужно каждое лекарство. Понимание смысла назначенного лечения поможет обрести ощущение контроля и уверенности в правильности ваших действий;

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

- ориентированность на длительность приема. Некоторые препараты назначаются навсегда, другие принимают курсом или в течение короткого периода. Если упаковка лекарства закончилась, это не значит, что можно прекратить его принимать;
- ориентированность в дозировках. У некоторых лекарств есть разные дозировки, например, такролимус бывает 0,5 мг, 1 мг и 5 мг. При этом различия на упаковках могут не бросаться в глаза. Важно обращать внимание на дозировку, чтобы случайно не перепутать дозу;
- ориентированность в названиях. У всех лекарств есть МНН (международное непатентованное название) и брендовое (коммерческое) название. Бренды иммунодепрессантов лучше часто не менять, в отношении остальных лекарств можно спокойно переходить с одного дженерика на другой.

Лекарственное обеспечение реципиентов иммунодепрессантами и жизненно-необходимыми лекарствами обеспечивается за счет средств государства. Выдаются лекарства по месту жительства на основании рекомендаций центра трансплантации. Важно следить, чтобы запас препаратов по крайней мере на несколько недель всегда был в наличии. Если после контроля анализов и приема врача дозировка увеличивается, нужно снова обратиться по месту жительства для выдачи лекарств с новой справкой.

## Отторжение

Чтобы понять, для чего нужна иммуносупрессивная терапия и как она работает, разберем, что такое отторжение.

**Отторжение трансплантата** — это реакция иммунной системы реципиента, направленная на уничтожение клеток пересаженного органа.

Иммунная система функционирует для того, чтобы защищать организм от чужеродных антигенов – белков, вирусов, бактерий, ядов и раковых клеток. Белки на поверхности клеток трансплантата иммунная система также распознает

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

как чужеродные, если только донором не был человек с идентичным геномом, то есть однойцевый близнец.

На поверхности всех клеток организма есть специальные сигнальные молекулы, которые называются HLA – Human Leukocyte Antigens. Определяя эти антигены у донора и реципиента, можно подобрать максимально совместимую пару. Чем меньше HLA-антигенов различается, тем меньше риск отторжения. Но даже если по результатам типирования 6 основных антигенов у донора и реципиента совпадают, все равно нужна иммуносупрессия, потому что остаются другие антигены, которые иммунитет воспринимает как чужеродные.

Чтобы иммунная система не реагировала на антигены трансплантата, назначают иммуносупрессивную терапию, которая подавляет восприятие и передачу сигнала иммунными клетками (лимфоцитами). Полностью остановить этот механизм нельзя, иначе организм потеряет защиту от инфекций и новообразований. Поэтому, несмотря на иммуносупрессивную терапию, существует риск отторжения.

Когда иммунная система реагирует на антигены трансплантата, лимфоциты активируются, передают сигналы другим клеткам, и образуются новые лимфоциты, запрограммированные против конкретного антигена.

Если начинается отторжение и клетки трансплантата разрушаются, в его сосудах могут образовываться тромбы. Когда погибает одновременно большое количество клеток, страдает функция пересаженного органа. При тяжелом нарушении функции пересаженной почки повышается креатинин, может уменьшаться количество мочи. При серьезной дисфункции трансплантата печени нарушается выведение билирубина и синтез белков сыворотки крови, из-за чего появляются желтуха, асцит и отеки. Если страдает поджелудочная железа, то повышается глюкоза в крови. При дисфункции сердца или легких появляются одышка и утомляемость. Но эти симптомы характерны для тяжелой дисфункции. Иногда отторжению сопутствуют неспецифические симптомы: лихорадка, слабость, гриппоподобный синдром. Реципиент почки может чувствовать боль и дискомфорт в области трансплантата. Однако чаще всего отторжение проте-



**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

кает бессимптомно и выявляется только при контрольном обследовании по результатам анализов или исследований. Поэтому рутинный мониторинг, позволяющий выявить дисфункцию на ранних стадиях, очень важен.

### **Существует 3 типа отторжения:**

- **сверхострое отторжение.** Происходит в первые минуты после включения трансплантата в кровоток. Обусловлено наличием большого количества предсуществующих или антигрупповых антител (против группы крови). Приводит к тотальному тромбозу сосудов трансплантата. Такой трансплантат становится нежизнеспособным и должен быть удален;
- **острое отторжение.** Может возникнуть на любом сроке после пересадки. Может приводить к тяжелой дисфункции и утрате трансплантата в течение нескольких дней. При своевременной диагностике поддается лечению с полным восстановлением функции;
- **хроническое отторжение.** Развивается в отдаленные сроки после трансплантации. Имеет вялотекущий характер, возможны эпизоды острого отторжения на фоне хронического. Медленно приводит к замещению функционирующей паренхимы фиброзной тканью и постепенной утрате функции. Плохо поддается лечению. Исходом является утрата трансплантата через несколько месяцев или лет течения хронического отторжения.

При подозрении на отторжение проводятся анализы крови и обследование в зависимости от вида трансплантата. Золотым стандартом диагностики отторжения является биопсия с морфологическим исследованием биоптата.

### **Механизмы отторжения**

В нашей иммунной системе есть различные виды защиты: клетки (лимфоциты, фагоциты) и молекулы (система комплемента, антитела, хемокины, цитокины (интерфероны, интерлейкины и т. д.), цитотоксические вещества). Это разнообразное оружие имеет различные механизмы и скорость действия.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

Иммунные процессы начинаются еще до того, как трансплантат помещается в тело реципиента. Все, что происходит с трансплантатом, вызывает неизбежное повреждение его тканей, так как в результате отсутствия кровотока (ишемии) и манипуляций с органом гибнут клетки. Поэтому в тканях трансплантата возникает воспаление как реакция на травму. Вырабатываются воспалительные цитокины, привлекающие фагоциты для того, чтобы начать процесс заживления. Позже в зону воспаления приходят лимфоциты, реагирующие на антигены.

Итак, идет пересадка. После соединения артерий запускается кровоток в трансплантате. В крови и тканях реципиента находятся макрофаги и другие фагоциты, выполняющие функции пограничников. Они контактируют с клетками пересаженного органа, считают чужеродные антигены и обнаруживают вторжение. Они пытаются уничтожить врага как умеют, поглощая фрагменты клеток трансплантата, и бьют тревогу двумя способами:

- выделяют разные химические вещества (цитокины), посылая сигнал SOS другим клеткам;
- выставляют захваченные и переработанные белки чужих клеток (антигены) на своей поверхности, показывая другим клеткам, что они обнаружили.

Кроме пограничников-фагоцитов, в кровотоке и тканях есть разведчики – дендритные клетки. Пока все было тихо, они находились в спокойном состоянии. Но увидев чужеродные антигены, они захватывают их и возвращаются в лимфоузлы, чтобы показать другим клеткам, что они нашли, – презентируют антиген. Одновременно с этим антигенпрезентирующие клетки донора, оставшиеся в трансплантате, тоже попадают в лимфоузлы реципиента и показывают антигены HLA иммунным клеткам, с головой выдавая трансплантат.

Далее происходит ключевое событие в развитии отторжения: взаимодействие антигенпрезентирующих клеток с Т-лимфоцитами и их активация.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

### Активация лимфоцитов

В мембране клеток иммунной системы есть специальные сложноустроенные комплексы молекул – рецепторы, которыми они связываются с белковыми комплексами на поверхности других клеток: собственных иммунных и неиммунных и чужеродных. Ключевой в механизме отторжения момент наступает, когда рецептор Т-лимфоцита (Т-клеточный рецептор) связывается с антигенами HLA. Если происходит этот контакт, другие белковые комплексы на поверхности клеток тоже взаимодействуют, и происходит полная стыковка клеток по нескольким контактам. Это запускает каскад реакций внутри Т-лимфоцита, и он становится активным.

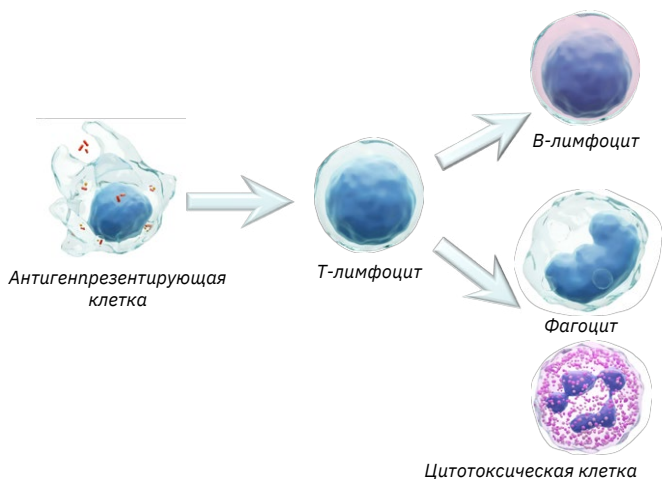
Каскад внутриклеточных реакций стимулирует определенные гены Т-лимфоцита к работе. В числе белков этого каскада есть белок **кальциневрин**. Результатом работы генов является активация Т-лимфоцита.

### Активированный Т-лимфоцит имеет множество свойств:

- делится, производя свои клоны. В активации процесса деления участвует белок **mTOR**;
- производит новые рецепторы, позволяющие отвечать на цитокины, которые синтезирует как он сам, так и другие клетки;
- производит цитокины, которые привлекают другие иммунные клетки и стимулируют их к работе: сами Т-лимфоциты, В-лимфоциты и цитотоксические клетки (рисунок 1).

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---



*Рисунок 1. Клетки иммунной системы, участвующие в процессе отторжения. Антигенпрезентирующая клетка представляет молекулу HLA T-лимфоциту и активирует его. Активированный T-лимфоцит передает сигнал и активирует B-лимфоциты, которые будут синтезировать антитела, и цитотоксические клетки, которые будут уничтожать клетки с антигенами*

Активные цитотоксические клетки разрушают клетки с чужеродным антигеном, а В-лимфоциты превращаются в плазматические (производящие антитела) клетки. Антитела связываются с каждым антигеном, к которому они подходят, привлекая клетки и комплемент. Комплемент – это целая система белков. Активируясь, они складываются в сложную структуру, пробивающую мембрану клеток насквозь, и уничтожают их. Цитотоксические клетки действуют двумя способами: выделяют факторы, повреждающие мембрану, убивая клетки, или контактируют с ними, посылая сигнал, заставляющий клетки умирать.

Кроме гибели функционирующих единиц трансплантата, в результате отторжения умирают клетки эндотелия, выстилающие стенки мельчайших сосудов (капилляров), возникают микротромбозы, что приводит к прекращению

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

кровоснабжения тканей. Клетки эндотелия, погибая, тоже стимулируют иммунный ответ, выделяя множество веществ, которые привлекают фагоциты и лимфоциты.

Еще одно очень важное для иммунной реакции свойство: после активации часть лимфоцитов, получившая информацию об антигене, становится неактивной и сохраняется в виде клеток памяти. Благодаря этому при следующем контакте с антигеном иммунный ответ на него разовьется гораздо быстрее и сильнее, чем в первый раз.

## Как работает иммуносупрессия

Теперь рассмотрим некоторые элементы реакции отторжения, на которые действуют иммуносупрессивные препараты, применяющиеся после пересадки органов (рисунок 2).

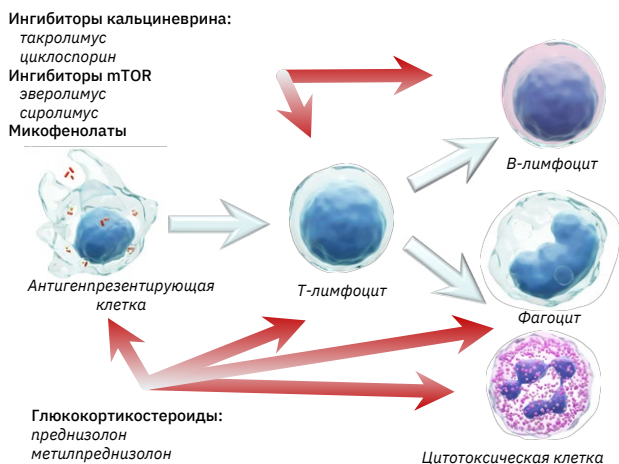


Рисунок 2. Иммунодепрессанты действуют на иммунные клетки, подавляя их активность, способность к движению и синтезу цитокинов и блокируя их размножение

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

Перед включением кровотока вводится большая доза **глюкокортикостероидов** – 500–1 000 мг метилпреднизолона (Метипреда или Солумедрола). Это позволяет уменьшить воспалительную реакцию, поскольку снижается количество веществ, участвующих в развитии воспаления, и замедляется движение иммунных клеток. Следовательно, вместо операции привлекается меньше иммунных клеток, замедляется движение макрофагов, клеток, которые первыми реагируют на повреждение тканей, чужеродные антигены и других фагоцитов.

С течением времени воспалительная реакция стихает, и большие дозы стероидов больше не нужны. Однако небольшая поддерживающая доза во многих случаях важна для предупреждения развития отторжения, поскольку глюкокортикостероиды влияют на антигенспецифический иммунный ответ. Они угнетают синтез цитокинов, что приводит к подавлению активации лимфоцитов и всех их функций, деления, движения и способности передавать сигнал другим клеткам. Кроме того, под действием глюкокортикостероидов нарушается процесс представления антигена.

Другие иммунодепрессанты действуют более избирательно, влияя на процессы, происходящие внутри лимфоцита в момент его реакции на чужеродный антиген. **Такролимус** и **циклоспорин** ингибируют кальциневрин, один из белков в каскаде реакций, идущих после контакта с антигенами HLA в ядро лимфоцита и стимулирующих гены цитокинов и их рецепторов. В результате цитокины не синтезируются, а лимфоциты, несмотря на контакт с антигеном, не активируются. Это приводит к нарушению распознавания антигена, передаче сигнала цитотоксическим клеткам и В-лимфоцитам и, соответственно, уменьшению повреждения клеток трансплантата и синтеза антител против него.

**Микофенолаты** и **эверолимус** подавляют образование новых лимфоцитов, мало влияя на деление других клеток. Микофенолаты нарушают процесс синтеза пуриновых нуклеотидов – строительного материала ДНК, который необходим для воспроизводства лимфоцитов. Эверолимус, ингибируя внутриклеточный белок mTOR, останавливает деление клеток. В результате образуется

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

меньше клонов активированных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, соответственно, снижается и продукция антител, а также цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того, эти препараты предотвращают избыточное утолщение стенок артерий и образование соединительной ткани, развивающиеся при хроническом отторжении.

Существующие препараты для поддерживающей иммуносупрессии: циклоsporин и такролимус, микофенолаты, преднизолон и метилпреднизолон, эверолимус – необходимо принимать каждый день, поддерживая их постоянный уровень в организме. Поскольку иммунодепрессанты не полностью подавляют процессы в иммунной системе (иначе организм был бы полностью беззащитен перед инфекциями и онкологией) и выводятся с течением времени печенью и почками, при снижении их концентрации в организме у иммунной системы появляется возможность распознавать антигены пересаженного органа и реагировать на них сильнее. Если пропуск лекарств становится регулярным, или если периоды отсутствия иммуносупрессии длительны, все больше клеток иммунной системы активируется, становится больше антител и цитотоксических клеток, больше клеток трансплантата погибает, на их месте образуется не работающая соединительная ткань (фиброз). Если в иммунной системе накопится достаточно антигенной стимуляции, возвращение к регулярному приему поддерживающей иммуносупрессии перестанет быть эффективным – наступит хроническое отторжение.

Однако у некоторых пациентов, чаще всего реципиентов печени, через несколько лет после пересадки может наступать полная адаптация иммунной системы к трансплантату. При отсутствии факторов риска (отторжения, аутоиммунных заболеваний, нарушения функции пересаженной печени) некоторым пациентам старшей возрастной группы возможна постепенная отмена иммуносупрессии на отдаленных сроках под тщательным контролем анализов и наблюдением опытного специалиста-трансплантолога.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## Диагностика отторжения

Клинически значимое отторжение пересаженного органа проявляется нарушением его функции. Однако причин для дисфункции трансплантата существует множество, и отторжение – только одна из них. На данный момент нет принятых в клинической практике лабораторных или инструментальных методов, результаты которых позволили бы с достаточной чувствительностью и специфичностью установить диагноз «отторжение трансплантата». Поэтому отторжение диагностируют при выполнении двух условий:

- исключение других причин дисфункции трансплантата;
- подтверждение отторжения по результатам патологоанатомического исследования фрагмента тканей трансплантата – биопсии.

Это означает, что при появлении признаков дисфункции трансплантата необходимо проведение обследования для выявления других патологий. В первую очередь исключают наиболее распространенные и острые причины поражения пересаженного органа наиболее простыми и быстрыми методами. Если эти исследования не дают результата, проводится поиск менее острых и редких патологий, применяются более технически сложные или более инвазивные методы обследования.

Биопсия – это манипуляция, во время которой врач берет фрагмент ткани органа специальным инструментом. Она может быть пункционной (с помощью прокола иглой), инцизионной (отрезание скальпелем), щеточной и др. Для биопсии почки и печени используют иглу, биопсию легкого делают с помощью бронхоскопа (эндобронхиально), сердца – с помощью катетера через сосуд (эндоваскулярно). Фрагмент ткани окрашивают специальными растворами и добавляют антитела со специальными метками, чтобы увидеть под микроскопом, какие патологические клетки и молекулы есть в тканях. Интерпретация морфологической картины не всегда проста и требует высокой квалификации от специалиста-патоморфолога.



**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

Например, у реципиентов почки при повышении креатинина или появлении протеинурии рекомендуют проведение общего анализа мочи, бактериологического исследования мочи, сдачу анализов крови (общего, биохимического, вирусологического), УЗИ почечного трансплантата, при необходимости – томографии или скинтиграфии, исследования антител к HLA и биопсии трансплантата. Анализы и УЗИ – это исследования, которые можно провести быстро и исключить хирургические, урологические и инфекционные осложнения. При их отсутствии показано проведение биопсии.

Однако при остром отторжении и особенно при нарастающей дисфункции время начала лечения играет решающую роль для эффективного купирования аллоиммунной реакции. В этом случае диагноз отторжения ставят клинически, и лечение может быть начато без биопсии или до получения результатов патологоанатомического исследования. Это решение опытный врач принимает на основании совокупности всех данных: анамнеза пациента и операции, посттрансплантационного срока, клинической картины и результатов лабораторной и инструментальной диагностики – взвешивая риски осложнений лечения и риски его отсутствия.

При дисфункции трансплантата печени также применяют алгоритм обследования с учетом распространенности различных причин дисфункции на разных сроках. Для определения этиологии проводятся анализы крови (общий, биохимический, вирусологический), УЗИ, томография, ангиография и биопсия. У реципиентов печени отторжение развивается реже, чем у реципиентов других органов, и реже приводит к острой и тяжелой дисфункции и утрате трансплантата, поэтому перед назначением лечения отторжения чаще есть возможность провести морфологическую диагностику.

При дисфункции других трансплантированных органов существуют такие же алгоритмы, используя которые, устанавливают диагноз и назначают лечение.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## Лечение отторжения

Любой эпизод острого отторжения трансплантата подлежит лечению, поскольку его отсутствие существенно увеличивает частоту утраты пересаженных органов. Лечение отторжения проводится специалистами центра трансплантации в стационаре под тщательным наблюдением. Прогноз выживаемости трансплантата зависит от типа и тяжести отторжения. Выбор метода лечения и его интенсивность определяются тяжестью поражения трансплантата и наличием гуморального (антитело-опосредованного) компонента. Методы лечения острого отторжения включают в себя применение лекарственных средств и афферентных методик, то есть применение аппаратов для удаления антител из плазмы крови: плазмаферез, плазмаобмен, сорбция антител. Лечение отторжения означает усиление иммуносупрессии, поэтому необходимо особое внимание профилактике и лечению инфекционных осложнений. Кроме того, у всех методов лечения отторжения есть нежелательные явления.

*Лечение клеточного отторжения включает в себя применение препаратов, подавляющих воспалительную активность и активацию Т-лимфоцитов:*

1. Метилпреднизолон. Лечение острого отторжения рекомендуется начинать с пульс-терапии метилпреднизолоном. Препарат вводится в дозах, в несколько раз превышающих поддерживающие в режиме пульс-терапии. Благодаря множественным эффектам его влияния на иммунную систему происходит подавление воспаления. Нежелательные явления: гипергликемия, гипертензия.
2. Антитимоцитарный глобулин, АТГ. Селективный иммунодепрессивный препарат, воздействующий на Т-лимфоциты. Приводит к снижению их количества и активирует другие функции лимфоцитов, связанные с их иммунодепрессивной активностью. Нежелательные явления: лихорадка, гипертензия, гипотензия, лейкопения и др.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

*Лечение гуморального отторжения направлено на связывание, удаление и профилактику появления новых антител.*

**Плазмаферез (плазмаобмен, сорбция антител).** Аппаратная методика, суть которой заключается в удалении антител из кровотока. Проводится через венозный катетер. Кровь поступает в аппарат, где разделяется на эритроциты и плазму. В зависимости от применяемой технологии плазма либо заменяется целиком, либо с помощью специальных фильтров из нее удаляются антитела. Нежелательные явления: лихорадка, крапивница, трансфузионные осложнения, кровотечение и др.

**Имуноглобулин человеческий внутривенный.** Препарат иммуноглобулина, полученный из крови здоровых людей. Содержит весь спектр «здоровых» антител в большой концентрации, которые связывают и нейтрализуют анти-HLA, подавляют их продукцию, а также связываются с множеством рецепторов клеток иммунной системы, модулируя ее эффекты. Нежелательные явления: головная боль, лихорадка, крапивница, боли в спине, животе, тошнота, рвота и др.

**Ритуксимаб.** Блокирует рецепторы В-клеток, снижая их количество и подавляя активность. Препятствует образованию новых HLA-антител. Нежелательные явления: реакция на введение, неврологические осложнения и др.

Сочетание плазмафереза с человеческим иммуноглобулином с ритуксимабом или без него применяется чаще всего для лечения острого отторжения с гуморальным компонентом. Исследования показывают эффективность этих методов в короткие сроки наблюдения, но, к сожалению, они не улучшают отдаленные результаты. Поэтому изучаются другие препараты: бортезомиб, экулизумаб, ингибиторы С1-эстеразы, Интерлейкина-6 т. д. – но пока убедительных данных об их эффективности в отношении улучшения функции трансплантата и уменьшения частоты утрат не получено. Еще меньше возможностей на данный момент есть для лечения хронического отторжения, поэтому основным методом борьбы с этим осложнением является профилактика – адекватная иммуносупрессия и аккуратный прием препаратов.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

## Концентрация иммунодепрессантов

*Концентрация иммунодепрессанта (такролимуса, циклоспорина, эверолимуса и др.)* – это уровень препарата в крови пациента. Измеряется в нг/мл.

В клинической практике определение концентрации используется, когда применяемое лекарственное средство имеет узкий терапевтический диапазон, то есть передозировка чревата серьезными нежелательными явлениями, а низкий уровень – снижением желаемого эффекта. С учетом того, что метаболизм препаратов имеет существенные индивидуальные особенности, необходим персональный подбор дозы, для чего и служит этот анализ.

В трансплантологии используется определение концентрации ингибиторов кальциневрина: такролимуса и циклоспорина и ингибиторов mTOR: эверолимуса и сиролимуса. Минимальное значение концентрации, которое достигается через 12 часов (или 24 часа для пролонгированных форм), служит ориентиром для коррекции дозы (рисунок 3).

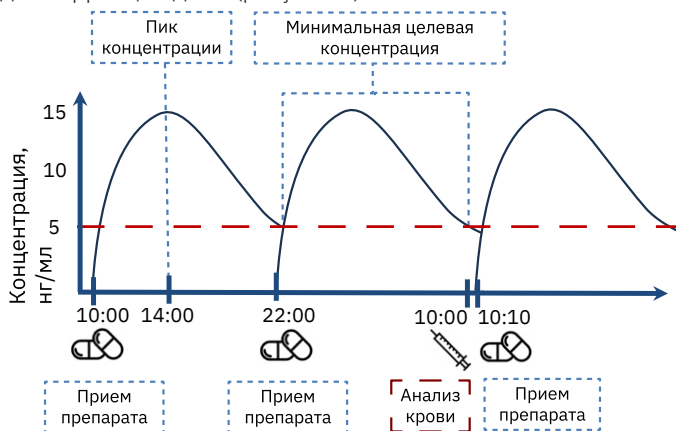


Рисунок 3. Анализ на концентрацию такролимуса и циклоспорина нужно сдавать непосредственно перед очередным приемом препарата. Если сначала принять лекарство, а потом сдать кровь, полученное значение концентрации будет завышенным

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

Частота мониторинга концентрации иммунодепрессантов зависит от послеоперационного срока. По меньшей мере в первые 2 недели рекомендуется проведение анализа каждые 2–3 дня, до 4-й недели – раз в неделю, до 6 месяцев – раз в месяц и затем каждые 3 месяца. На отдаленном сроке при стабильной функции трансплантата и состоянии пациента интервал между анализами может быть больше. Кроме того, необходимо проверять концентрацию при любом изменении функции трансплантата, при назначении препаратов, влияющих на метаболизм иммунодепрессанта и после окончания их приема, при гастроинтестинальных нарушениях, выявлении анемии и гипоальбуминемии, нарушении почечной функции.

Согласно инструкции к такролимусу, концентрация препарата должна находиться в диапазоне от 5 до 15 нг/мл. Это диапазон достаточно безопасен как с точки зрения нежелательных явлений («токсичности»), так и с точки зрения отторжения. Тем не менее в этом достаточно широком диапазоне существует возможность для манипуляций с дозой препарата с целью получения оптимального иммунодепрессивного эффекта.

Современные рекомендации указывают на риски, возникающие при снижении концентрации ниже определенных значений. Для реципиентов почки рекомендуется поддержание концентрации в диапазоне от 5 до 10 нг/мл в первый год после трансплантации. Для реципиентов печени не рекомендуют снижение концентрации менее 6 нг/мл на ранних сроках в случае монотерапии без применения индукции, далее возможно поддержание концентрации в диапазоне от 4 до 8 нг/мл у некоторых пациентов.

Для определения более узкого диапазона концентрации в рекомендуемых пределах в каждом конкретном случае необходимо учитывать следующие факторы:

- срок после операции: чем меньше срок, тем выше в пределах терапевтического диапазона может быть концентрация;
- трансплантированный орган: у реципиентов печени концентрация может быть ниже в отдаленном периоде и при комбинированной терапии;

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

- схема терапии: при комбинированной иммуносупрессивной терапии концентрация может быть ниже, чем без них. Например, при приеме эверолимуса концентрация такролимуса может быть менее 5 нг/мл;
- возраст: молодой и подростковый возраст – факторы риска иммунологических осложнений;
- анамнез – предыдущие трансплантации, особенно утрата трансплантатов по иммунологическим причинам, уровень антител к HLA, количество несопадений по HLA с донором, отторжение, аутоиммунные заболевания, беременность, переливания крови;
- функция трансплантата – токсичность ингибиторов кальциневрина является причиной для поддержания более низких концентраций;
- наличие сопутствующих заболеваний и осложнений – диабет, артериальная гипертензия, инфекционные и лимфопролиферативные заболевания.

## **Вариабельность концентрации иммунодепрессантов**

Когда при приеме одной и той же дозы иммунодепрессанта часто отмечается то слишком высокий уровень концентрации, то слишком низкий, это называется вариабельностью концентрации.

Если вариабельность длится долго, то недостаточная экспозиция иммунодепрессанта увеличивает риск отторжения, а избыточная экспозиция – риск токсичности и снижения противoinфекционной защиты. Это явление бывает чаще в раннем послеоперационном периоде, чем на отдаленных сроках, приводя к ухудшению результатов трансплантаций. Также риск вариабельности повышается во время беременности и острого заболевания, поскольку в эти периоды меняется метаболизм иммунодепрессантов в организме.

Факторы, влияющие на вариабельность, можно разделить на три группы в зависимости от того, можно их изменить или нет.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

1. Немодифицируемые факторы. К ним относятся врожденный полиморфизм генов цитохрома P450 3A и суточный ритм концентрации. Известно, что экспозиция такролимуса выше днем, поскольку всасывание в желудочно-кишечном тракте днем лучше, чем ночью. Повлиять на это никак нельзя, как и на врожденные свойства ферментов системы цитохромов.
  2. Частично модифицируемые факторы. Их нельзя устранить полностью, но можно уменьшить их негативное влияние, если чаще проверять концентрацию и аккуратно корректировать дозу. К ним относятся нарушение приема препаратов (некомплаентность), рвота, диарея, любая клиническая ситуация, вызывающая дисфункцию трансплантата печени, анемия и гипоальбуминемия.
- Основной способ профилактики несоблюдения рекомендаций – это эффективное взаимодействие врача и пациента. Доверие пациента врачу, возможность получить необходимую информацию и ответы на тревожащие вопросы, понимание смысла приема иммуносупрессии, особенностей препаратов и последствий нарушения их приема очень важны для формирования приверженности к лечению.
  - Выраженные рвота и диарея могут существенно менять метаболизм препаратов в организме, поэтому важно сообщать об этих явлениях, если они продолжают длительно время.
  - Если функция пересаженной печени страдает незначительно, то это не влияет на метаболизм и выведение такролимуса и циклоспорина. При тяжелом нарушении функции или билиарных осложнениях концентрация такролимуса повышается непредсказуемо и неодинаково, поэтому необходимо менять дозу очень аккуратно и часто проверять концентрацию.
  - При гипоальбуминемии и анемии вариабельность концентрации такролимуса возрастает, поскольку увеличивается доля несвязанного такролимуса, что приводит одновременно и к ускорению выведения и к увеличению экспозиции. Поэтому при нарушении питания и дефиците железа требуются более частые анализы.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

В случае наличия частично модифицируемых факторов риска основной инструмент уменьшения вариабельности — это частый регулярный контроль концентрации.

3. Модифицируемые факторы. К ним относятся пищевое и лекарственное взаимодействие, неконтролируемая смена дженериков.
- С целью улучшения всасывания иммунодепрессантов и уменьшения влияния разной пищи на этот процесс рекомендуется прием такролимуса натощак. Необходимо избегать употребления продуктов, влияющих на концентрацию, а также БАДов и травяных сборов, состав которых неизвестен.
  - Если назначения препаратов, взаимодействующих с иммунодепрессантом, избежать нельзя, нужен частый контроль концентрации и аккуратный подбор дозы.
  - При необходимости перехода с препарата одного торгового наименования на препарат другого бренда необходим обязательный контроль концентрации. Кроме того, при значительной вариабельности можно рассмотреть переход на пролонгированные формы такролимуса.

## Интересные вопросы об иммуносупрессии

*«Почему в первое время после пересадки нужно много таблеток, а со временем меньше?»*

В первые часы и дни после пересадки уровень иммуносупрессии максимален — используется индукционная (то есть начальная) терапия и начинается поддерживающая терапия. С течением времени необходимость в высоком уровне иммуносупрессии снижается, поскольку отмирают дендритные клетки донора (те самые, которые презентуют антигены трансплантата иммунной системе реципиента), снижается количество воспалительных молекул, происходит заживление поврежденных тканей в месте операции. Выходит, что иммунная система получает меньше антигенной стимуляции со временем и меньше реагирует на трансплантат (при условии отсутствия эпизодов отторжения). Поэтому



**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

с течением времени целевая концентрация такролимуса (или циклоспорина) становится ниже и в некоторых случаях появляется возможность отмены некоторых препаратов, в том числе и профилактических, которые необходимы только в период максимального подавления иммунитета.

*«Почему некоторые пьют только такролимус, а другие – 2–3 препарата? Или почему кому-то отменяют Метипред (или микофенолаты, или что-то другое), а кто-то пьет его пожизненно?»*

Схема иммуносупрессивной терапии определяется исходя из баланса двух рисков: отторжения и нежелательных явлений иммуносупрессии. У некоторых реципиентов печени очень низкий риск отторжения, но высокий риск инфекций или онкологии, и они с самого начала принимают только такролимус. А у некоторых реципиентов почки, например, при повторной трансплантации после утраты первой почки в результате отторжения очень высокий иммунологический риск – им нужно 3 поддерживающих препарата и высокая иммуносупрессия на старте. При назначении каждому реципиенту конкретной схемы учитывается много информации: история болезни, качество донорского органа, состояние реципиента, его сопутствующие заболевания, осложнения трансплантации и др. Поэтому нельзя ориентироваться на опыт других пациентов. Если кому-то назначили или отменили препарат, это не значит, что так нужно делать всем.

*«Почему я пью такую дозу такролимуса, а другие пациенты – в 2 раза больше (или меньше)?»*

Доза такролимуса (а также циклоспорина и сертикана) определяется его концентрацией. У всех людей метаболизм препаратов протекает по-разному, у кого-то быстрее и эффективнее, в этом случае, чтобы достичь нужных значений концентрации, нужна доза побольше, у других лекарства выводятся медленнее, ведь они пьют меньшую дозу. Кроме того, на метаболизм иммунодепрессантов влияет много факторов: другие лекарства, гемоглобин, холестерин, вес и т. д.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## Как не забывать принимать лекарства

- Сделать удобный режим приема. Каждому пациенту выдается расписание приема препаратов в течение дня. Прием многих лекарств не зависит от еды, и если выбранное время оказалось неудобным, то часто препарат можно перенести на другое время – так вероятность забыть его принять будет меньше. Исключение составляют такролимус (или циклоспорин) и эверолимус, которые важно принимать в 10 (или 9) часов утром и вечером, потому что анализ на концентрацию сдается в момент, когда ее уровень в крови минимален, то есть перед очередным приемом лекарства.
- Совместить препараты в один прием. Многие лекарства можно принимать вместе. Обсудите с вашим врачом, какие из них можно совместить в один прием. Чем меньше приемов лекарств в день, тем меньше вероятность забыть.
- Привязать к ежедневным ритуалам. Прием лекарств можно совместить с личной гигиеной или приемами пищи. Привычка чистить зубы 2 раза в день сформирована у большинства людей, с этим можно совместить измерение давления и препараты.
- Вести таблицу с отметками или приложение в телефоне. Отмечая принятое лекарство, легче привыкнуть к режиму приема препаратов.
- Поставить напоминания. Будильники в телефоне или приложение с напоминаниями помогут не забывать о приеме лекарств.
- Разложить лекарства в таблетницу или отметить дни недели на блистере. Заполнив ячейки на неделю, можно избежать ситуаций, когда пациент не помнит, выпил он лекарство или нет, – ячейка на соответствующий день или полна, или пуста. Так работают отметки на упаковке, если подписать таблетки в блистере днями недели или числами месяца, будет понятно, пропущен прием или нет. Недельный запас лучше делать всегда в одно и то же время, например в воскресенье после завтрака.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

- Держать таблетницу на видном месте. Когда лекарства лежат на виду, вероятность забыть их принять меньше.
- Держать запасные таблетки в сумке, в кармане сезонной одежды, в машине, на работе, на даче и т. д. Они могут пригодиться на случай, если забудете взять лекарства с собой.

### Что делать, если забыли принять препарат

Не нужно принимать 2 дозы лекарства одновременно. Если пациент опоздал с приемом такролимуса, циклоспорина, эверолимуса, то нужно принять пропущенную дозу как можно быстрее. При этом если прошло меньше, чем половина срока между дозами (например, лекарство пьют 2 раза в день, а опоздание составило 5 часов), то следующая доза принимается как обычно, если прошло больше половины срока, то следующую дозу нужно сместить на пару часов и дальше принимать как обычно. С другими препаратами смещение не требуется, пропущенную дозу нужно принять как можно быстрее, следующую – как обычно, но 2 дозы принимать не нужно.

Если случилось так, что вы не принимали лекарство несколько дней подряд, обсудите это с вашим врачом. Нужно будет сдать анализы, чтобы проверить функцию трансплантата. Поговорите с вашим доктором, обсудите причину. Вместе вы найдете способ, как предотвратить проблемы в будущем.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

### Такролимус

**Международное непатентованное название (МНН):** такролимус и такролимус пролонгированного действия.

**Торговые наименования:** Програф, Адваграф, Такролимус, Такросел, Прилуксид, Панграф, Грастива.

**Группа:** иммунодепрессант, ингибитор кальциневрина.

Наиболее часто применяемый препарат в составе иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов.

**Механизм действия:** действует внутри клеток иммунной системы (лимфоцитов), играющих ключевую роль в отторжении трансплантата, влияя на множество процессов, необходимых для выполнения клеткой задач по развитию и поддержанию иммунного ответа. Подавляет образование лимфоцитов и нарушает их способность атаковать клетки трансплантата. Нарушает восприятие чужеродных антигенов клетками иммунной системы и передачу сигналов между лимфоцитами. Нарушает продукцию антител, снижая синтез Т-лимфоцитами факторов, необходимых для роста и функционирования В-клеток.

**Форма выпуска:** таблетки, капсулы, раствор для внутривенного введения. Делить капсулы и таблетки нельзя. Хранить препарат при комнатной температуре.

**Дозировки:** 0,5, 1, 5 мг.

Доза препарата: строго индивидуальна и меняется в зависимости от многих факторов: концентрации, срока после операции, сопутствующих проблем и др. Назначать, отменять и менять дозу такролимуса может только специалист в области трансплантации органов, владеющий полной картиной истории заболевания и состояния реципиента. Измерять концентрацию такролимуса для оче-

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

редной коррекции имеет смысл не ранее через 2–3 дня после предыдущего изменения дозы, потому что препарат выводится из организма медленно.

**Как принимать:** внутрь, запивая водой. Рекомендуется соблюдать режим приема препарата: принимать такролимус через 1–2 часа после еды или за 1–2 часа до еды, но не во время приема пищи. Поскольку пища имеет разный состав и неодинаково влияет на всасывание такролимуса, это может привести к колебаниям концентрации препарата в крови.

Такролимус необходимо принимать **каждый день в одно и то же время** 2 раза в сутки (обычно в 10:00 и в 22:00 или в 9:00 и 21:00). Такролимус пролонгированного действия необходимо принимать 1 раз в сутки. При выполнении анализов на концентрацию препарата нужно помнить, что кровь **сдают перед приемом следующей дозы на минимальной концентрации**. Если принять такролимус перед тем, как сдавать кровь – результат будет завышенным.

Нельзя смешивать препараты разных торговых наименований (например, Такросел и Грастиву) в один прием. После перехода с одного торгового наименования на другое через 3–4 дня нужно сдать анализ на концентрацию такролимуса. Необходимо избегать частого перехода с одного торгового наименования на другое.

Если при пропуске такролимуса прошло менее 6 часов (менее 12 для такролимуса пролонгированного действия), нужно принять обычную дозу препарата. Если прошло больше времени, нужно принять обычную дозу, следующую сменить на 2–3 часа, на следующий день вернуться к обычному расписанию приема. Не нужно принимать 2 дозы такролимуса одновременно.

Всасывание такролимуса осуществляется преимущественно в двенадцатиперстной и тонкой кишке и наиболее эффективно при отсутствии пищи, то есть при голодании. До поступления в печень такролимус подвергается пресистемному метаболизму и выведению изоэнзимами цитохрома P450 (CYP) 3A и P-гликопротеинами стенки кишки. Затем 99 % присутствующего в крови такролимуса связывается белками эритроцитов и плазмы (поэтому его концентрацию определяют только в цельной крови). Метаболизируются иммунодепрессанты

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

преимущественно изоэнзимами цитохрома печени и кишечной стенки с образованием производных, которые в 10 раз менее активны, чем само вещество. Более 95 % метаболитов такролимуса выводятся кишечником с желчью.

### **Факторы, влияющие на концентрацию такролимуса**

**Прием пищи.** Скорость всасывания такролимуса, принятого во время или после приема пищи, снижается, особенно при употреблении жирной пищи. Наилучшая биодоступность наблюдается при приеме такролимуса по крайней мере за 1 час до еды. Однако в одном исследовании 27 реципиентов почки, которых перевели на прием такролимуса после еды, изменений концентрации отмечено не было.

**Колебания гематокрита и альбумина.** При анемии и гипоальбуминемии концентрация такролимуса в цельной крови снижается, поскольку уменьшается количество белков, с которыми он связывается, и выведение происходит быстрее. Это также объясняет феномен снижения дозы с увеличением срока после операции, поскольку у большинства реципиентов сниженные в раннем периоде уровни гематокрита и альбумина восстанавливаются до нормы с течением времени.

**Функция печени.** При печеночно-клеточной недостаточности наблюдается снижение активности системы цитохромов, что увеличивает время преобразования ИКН, поэтому концентрация повышается. При механической желтухе концентрация также повышается из-за нарушения выведения желчи.

**Прием лекарственных средств.** Препараты, ингибирующие ферменты системы цитохрома или конкурирующие за них, увеличивают концентрацию такролимуса. Препараты, индуцирующие изоэнзимы цитохрома, – уменьшают. Доступный онлайн-ресурс [www.drugs.com](http://www.drugs.com) информирует о 731 препарате, взаимодействующем с такролимусом, из них 231 взаимодействует существенно (следует учесть, что на сайте приведены все взаимодействия, в том числе и в тех случаях, когда такролимус влияет на метаболизм другого препарата). Наиболее часто применяемые у реципиентов препараты приведены в таблице.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

Группа	Увеличение концентрации	Уменьшение концентрации
Антибиотики	эритромицин, кларитромицин	рифампицин
Противогрибковые	флуконазол, кетоконазол, итраконазол, клотримазол	
Антагонисты кальция	дилтиазем, верапамил	
Ингибиторы протеаз (противовирусные для лечения ВИЧ и гепатита С)	нелфинавир, ритонавир, талапревир, боцепревир, глекапревир	
Противоэпилептические		фенитоин, фенобарбитал
Глюкокортикостероиды	преднизолон, метилпреднизолон	
H2-блокаторы	циметидин	
Ингибиторы протонной помпы	омепразол	

**Травы и нелекарственные вещества.** Некоторые пищевые продукты содержат вещества, влияющие на активность ферментов цитохрома. Это грейпфрут (содержит нарингенин и 6',7'-дигидро-бергамоттин), помело, карамбола, имбирь, куркума. Они ингибируют изоэнзимы цитохрома, уменьшая концентрацию такролимуса. Зверобой снижает концентрацию.

**Диарея.** При тяжелой диарее с обезвоживанием, выраженным воспалением и нарушением кровоснабжения печени и кишечника, концентрация такролимуса может повышаться. При легкой диарее (стул не чаще 3 раз в сутки) концентрация не меняется.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## На что обращать внимание при приеме препарата

**Взаимодействие с лекарствами и продуктами.** При начале и окончании приема некоторых лекарств требуется мониторинг концентрации и подбор дозы. Необходимо избегать употребления некоторых продуктов (грейпфрут, зверобой, имбирь и др., см. статью «Факторы, влияющие на концентрацию иммунодепрессантов»).

**Почечная функция.** Каждый раз, сдавая анализы, необходимо проверять креатинин, поскольку у некоторых реципиентов такролимус может оказывать негативное влияние на почечную функцию.

**Калий и магний.** Такролимус может повышать уровень калия в крови и снижать уровень магния. Эти эффекты максимальны в раннем послеоперационном периоде, поэтому в первые дни уровень калия проверяют часто. Если есть повышение калия, необходимо на время исключить богатые калием продукты: бананы, сухофрукты, шпинат и другие. При низком уровне магния могут наблюдаться «крампи» – болезненные сокращения мышц, чаще всего икроножных. Магний содержится в овощах, фруктах, сухофруктах, орехах.

**Артериальное давление.** Такролимус может вызывать и усугублять артериальную гипертензию. Важно регулярно контролировать артериальное давление, особенно в первые месяцы после пересадки, когда необходимо поддерживать наиболее высокую концентрацию такролимуса. Тем, у кого гипертоническая болезнь была диагностирована до пересадки, необходимо внимательно следить за артериальным давлением, измерять его 2–3 раза в день, сообщать об отклонениях наблюдающему врачу и корректировать антигипертензивную терапию.

**Глюкоза.** Такролимус может способствовать развитию сахарного диабета у некоторых реципиентов. Для профилактики сахарного диабета очень важна физическая нагрузка и поддержание нормальной массы тела или снижение веса при ожирении.

**Атеросклероз.** Длительный прием такролимуса увеличивает вероятность развития атеросклеротических бляшек сосудов, что повышает риск инфаркта и ин-



**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

сульта. Скрининг сердечно-сосудистых заболеваний, лечение артериальной гипертензии, профилактика и лечение сахарного диабета, применение статинов по показаниям необходимы для профилактики этих осложнений.

**Онкологические заболевания.** Иммуносупрессивная терапия, в том числе такролимус, увеличивает риск развития некоторых онкологических заболеваний. Поэтому соблюдение рекомендаций по их скринингу и профилактике очень важны для реципиентов. Необходимо защищать кожу от солнечных лучей и избегать солярия, не курить, не употреблять алкоголь, избегать ожирения и не пропускать скрининги: осмотры кожи и лимфоузлов, осмотры полости рта, мазки с шейки матки. Для реципиентов, имеющих факторы риска онкологических заболеваний других органов, к скринингу добавляются такие исследования, как гастроскопия и колоноскопия, КТ органов грудной клетки.

**Туберкулез.** Такролимус подавляет иммунный ответ не только против антигенов трансплантата, но и против бактерий, поэтому увеличивает риск развития и реактивации туберкулеза. Ежегодная флюорограмма необходима реципиентам, чтобы вовремя обнаружить это заболевание.

## Циклоспорин

**Международное непатентованное название (МНН):** циклоспорин.

**Торговые наименования:** Сандиммун Неорал, Сандиммун, Экорал, Панимун Биорал, Оргаспорин, Рестасис, Циклоспорин.

**Группа:** иммунодепрессант, ингибитор кальциневрина.

Первый из ингибиторов кальциневрина. Начало использования циклоспорина в 1980-х гг. радикально улучшило результаты трансплантаций.

**Механизм действия:** действует внутри клеток иммунной системы (лимфоцитов), играющих ключевую роль в отторжении трансплантата, влияя на множество процессов, необходимых для выполнения клеткой задач по развитию и поддержанию иммунного ответа. Подавляет образование новых лимфоцитов. Нарушает их способность атаковать клетки трансплантата. Нарушает

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

высвобождение факторов, необходимых для роста и функционирования лимфоцитов (интерлейкина-2).

**Форма выпуска:** капсулы, раствор для приема внутрь, раствор внутривенного введения. Делить капсулы нельзя. Хранение препарата при комнатной температуре. При открывании блистера может быть специфический запах – это характерно для циклоспорина и не означает, что лекарство испортилось.

**Дозировки:** 25, 50, 100 мг, 50, 100 мг/мл.

**Доза препарата:** строго индивидуальна и меняется в зависимости от многих факторов – концентрации, применения других иммунодепрессантов, срока после операции, сопутствующих проблем и др. Назначать, отменять и менять дозу циклоспорина может только специалист в области трансплантации органов, владеющий полной картиной истории заболевания и состояния реципиента.

**Как принимать:** капсулы принимают внутрь, запивая водой. Важно соблюдать режим приема препарата в зависимости от приема пищи: принимать либо всегда за час до еды, либо всегда через час после еды. При приеме циклоспорина в виде раствора есть нюансы: можно выдавливать раствор непосредственно из шприца в рот или растворять его в апельсиновом соке / молоке / какао, налитом в стеклянный стакан. После того как раствор выпит, нужно добавить еще напитка в стакан, взболтать и выпить. Пища, которую вы употребляете около приема циклоспорина, должна быть одинаковой, потому что она влияет на всасывание препарата.

Циклоспорин чаще всего принимают 2 раза в сутки каждый день в одно и то же время (обычно в 10:00 и в 22:00 или в 9:00 и 21:00). Мониторинг концентрации может осуществляться либо **перед приемом следующей дозы (на минимальной концентрации), либо через 2 часа после приема (C2).**

**Нельзя смешивать** препараты разных торговых наименований (например, Сандимун Неорал и Экорал) в один прием. После перехода с одного торгового наименования на другой через 3–4 дня нужно сдать анализ на концентрацию

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

циклоспорина. Необходимо избегать частого перехода с одного торгового наименования на другое.

Если пациент пропустил прием циклоспорина и прошло менее 6 часов, нужно принять обычную дозу препарата. Если прошло больше времени – принять обычную дозу, следующую сместить на 2–3 часа, а на следующий день вернуться к обычному расписанию приема. Не нужно принимать 2 дозы циклоспорина одновременно.

Доза циклоспорина определяется уровнем его концентрации в крови. В отличие от такролимуса, для циклоспорина имеет значение не только минимальная концентрация, но и максимальная, определяемая через 2 часа после приема препарата. Это значение хорошо коррелирует с другими фармакокинетическими параметрами и отражает экспозицию циклоспорина.

Всасывание циклоспорина осуществляется в тонкой кишке. Распределяясь в организме, циклоспорин имеет сродство к тканям с большим содержанием жира и инфильтрацией лейкоцитами. 60–70 % циклоспорина, находящегося в крови, связывается белками эритроцитов, 9 % – с белками лейкоцитов, 20 % – с липопротеинами плазмы. Метаболизируется циклоспорин преимущественно изоэнзимами цитохрома печени и кишечной стенки, а также Р-гликопротеином, с образованием производных, которые имеют 10–20 % активности циклоспорина. Более 90 % метаболитов циклоспорина выводятся кишечником с желчью.

### **Факторы, влияющие на метаболизм циклоспорина**

**Жирная пища.** Поскольку циклоспорин является жирорастворимым веществом, то употребление его вместе с жирной пищей увеличивает всасывание и ускоряет выведение. Чтобы уменьшить вариабельность концентрации, лучше принимать циклоспорин до еды. Если принимать его после, то блюда должны быть одни и те же и не содержать большого количества жиров

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

**Желчь.** Всасывание циклоспорина зависит от наличия желчи в просвете кишки. При отведении желчи наружу по дренажу (при трансплантации печени и операциях на желчных путях) концентрация циклоспорина резко снижается.

**Анемия.** Поскольку половина циклоспорина связывается с эритроцитами, при низком гематокрите могут быть колебания концентрации.

**Липопротеины.** Липопротеины являются не только переносчиками циклоспорина в кровотоке, но и его «проводниками» через клеточную мембрану. Поэтому при низком уровне холестерина возможно повышение эффектов циклоспорина и снижение его эффектов, несмотря на высокую концентрацию у пациентов с гипертриглицеридемией.

**Диарея.** При выраженной диарее нарушается всасывание циклоспорина, его концентрация в крови уменьшается.

**Снижение веса.** Циклоспорин – липофильное вещество, имеет сродство к жирам. После снижения веса объем распределения циклоспорина уменьшается, что приводит к увеличению концентрации его в крови.

**Грейпфрут** содержит вещества, снижающие активность ферментов системы цитохрома, что приводит к повышению концентрации циклоспорина.

**Печеночная недостаточность** и нарушение функции трансплантата печени приводят к повышению концентрации циклоспорина.

**Прием лекарственных средств.** Препараты, ингибирующие ферменты системы цитохрома или конкурирующие за них, увеличивают концентрацию циклоспорина. Препараты, индуцирующие изоэнзимы цитохрома, уменьшают. Доступный онлайн-ресурс [www.drugs.com](http://www.drugs.com) информирует о 698 препаратах, взаимодействующих с циклоспорином, из них 142 взаимодействуют существенно (следует учесть, что на сайте приведены все взаимодействия, в том числе и в тех случаях, когда циклоспорин влияет на метаболизм другого препарата). Наиболее часто применяемые у реципиентов препараты, взаимодействующие с циклоспорином, приведены в таблице. При применении циклоспорина повы-

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

шается концентрация статинов, что может приводить к развитию их нежелательных явлений, поэтому при приеме статинов необходим аккуратный выбор препарата, минимальная дозировка и наблюдение врача.

Группа	Увеличение концентрации	Уменьшение концентрации
Антибиотики	эритромицин, кларитромицин	рифампицин, изониазид, гризеофульвин, сульфаметоксазол в/в
Противогрибковые	флуконазол, кетоконазол, итраконазол, клотримазол и др.	
Антагонисты кальция	дилтиазем, верапамил	
Ингибиторы протеаз (противовирусные для лечения ВИЧ и гепатита С)	нелфинавир, ритонавир, теллапревир, боцепревир, глекапревир	
Противоэпилептические		фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин
Глюкокортикостероиды	преднизолон, метилпреднизолон	
H2-блокаторы	циметидин	
Ингибиторы протонной помпы	омепразол	
Прокинетики	цисаприд, метоклопрамид	
Антиаритмики	амиодарон	

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

### На что обратить внимание при приеме препарата

**Нефротоксичность.** Как и такролимус, циклоспорин токсичен для почек. Ингибиторы кальциневрина (ИКН) негативно влияют на артериолы клубочков, вызывая их спазм, что приводит к ишемии, которая, в свою очередь, завершается склерозом клубочков. Кроме того, ИКН вызывают атрофию клеток канальцев. Все это приводит к выключению нефронов – функциональных единиц почки – из работы и снижению почечной функции. Чтобы уменьшить вероятность развития нефротоксичности, необходимо исключение воздействия слишком высокой концентрации и ее регулярный мониторинг, особенно при наличии факторов вариабельности (см. статью «циклоспорин. Факторы, влияющие на концентрацию»). Кроме того, очень важно поддерживать оптимальный водный баланс и не допускать обезвоживания. Также желательно избегать применения других нефротоксичных препаратов (фторхинолоны, аминогликозиды, Амфотерицин В, Фоскарнет и др).

**Артериальная гипертензия** является частым нежелательным явлением циклоспорина. Обязателен регулярный мониторинг и подбор антигипертензивной терапии специалистом с опытом применения иммуносупрессивной терапии.

**Подагра.** В рамках регулярного обследования необходим мониторинг мочевой кислоты. При гиперурикемии показано применение Аллопуринола (противопоказан при приеме азатиоприна) и Фебуксостата.

**Дислипидемия.** Циклоспорин может приводить к повышению холестерина ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов, снижению холестерина ЛПВП. Препаратами выбора для лечения дислипидемии являются статины, однако нужно учитывать, что они, как и циклоспорин, метаболизируются ферментами цитохрома P450 и их концентрация может повышаться. Поэтому статины назначаются в минимальной дозе под наблюдением специалиста с контролем концентрации циклоспорина.

**Гиперкалиемия и гипомagneзeмия.** Если есть повышение калия, необходимо на время исключить богатые калием продукты: бананы, сухофрукты, шпинат и другие. Снижение магния в крови может проявляться возбудимостью, крам-

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

пи, усталостью, апатией и тахикардией. Диетические рекомендации и применение препаратов магния могут быть показаны при выраженности симптомов этих нарушений.

**Гипербилирубинемия.** В начале приема циклоспорина может наблюдаться небольшое увеличение непрямого билирубина. На фоне высокой концентрации циклоспорина может быть умеренный холестааз. Если ферменты печени и билирубин нарастают или их повышение длительно сохраняется, нужно исключить другие причины.

**Гиперплазия десен.** Часто наблюдается у пациентов, получающих циклоспорин. Может усугубляться при совместном применении с блокаторами кальциевых каналов, фениитоин. Необходима тщательная регулярная гигиена полости рта с использованием не только щетки, но и зубной нити для очищения межзубных промежутков. Могут быть эффективны антисептические растворы для полоскания полости рта (с хлоргексидином), лечение ультразвуком и курсы антибактериальной терапии некоторыми антибиотиками (по назначению врача под контролем концентрации циклоспорина).

**Инфекции.** Соблюдение правил инфекционной безопасности, вакцинации, профилактики и скрининга туберкулеза необходимо при приеме циклоспорина, как и при приеме другой иммуносупрессии.

**Онкология.** Риск онкологических заболеваний при приеме циклоспорина возрастает, как и при приеме любой иммуносупрессивной терапии. Необходимо защищать кожу от солнечных лучей и избегать солярия, не курить, не употреблять алкоголь, избегать ожирения и не пропускать скрининги: осмотры кожи и лимфоузлов, осмотры полости рта, мазки с шейки матки. Для реципиентов, имеющих факторы риска онкологических заболеваний других органов, к скринингу добавляются такие исследования, как гастроскопия и колоноскопия, КТ органов грудной клетки.

**Дерматологические нежелательные явления и гипертрихоз.** Уход за кожей, очищение, увлажнение и защита от факторов окружающей среды важны в борьбе с акне при приеме циклоспорина. Для борьбы с гипертрихозом могут

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

применяются различные косметические методы и некоторые препараты, которые тоже могут иметь побочные эффекты.

## Глюкокортикостероиды

**Международное непатентованное название (МНН):** преднизолон и метилпреднизолон.

### Торговые наименования:

преднизолон: преднизолон;

метилпреднизолон: Медрол, Метипред, Метилпреднизолон, Ивепред, Солу-медрол.

**Группа:** иммунодепрессант, глюкокортикоид – синтетический аналог гормона надпочечников, кортизола.

Используется для индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии в составе многокомпонентных схем в дополнение к ингибиторам кальциневрина.

**Механизм действия:** подавляет образование веществ, принимающих участие в развитии и поддержании процесса любого воспаления, в том числе иммунного ответа на антигены трансплантата. Тормозит движение макрофагов – клеток, ответственных за поглощение, обработку и представление антигена лимфоцитам, – и других лейкоцитов в место воспаления. Подавляет образование Т- и В-лимфоцитов, тормозит их движение, взаимодействие и продукцию ими веществ, необходимых для роста, функционирования и привлечения других клеток. Угнетает образование веществ, привлекающих и стимулирующих лимфоциты (интерлейкинов, гамма-интерферона, фактора некроза опухолей). Подавляет продукцию антител.

**Форма выпуска:** таблетки, раствор, лиофилизат. Таблетки можно делить на 2 и 4 части.



**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

**Хранение препарата** при комнатной температуре.

**Дозировки:** преднизолон – таблетки 1, 5 мг, метилпреднизолон – таблетки 4, 16, 32 мг раствор 30 мг/мл, Лиофилизат – флаконы 250, 500, 1 000 мг. 5 мг преднизолона (1 таблетка) соответствует 4 мг метилпреднизолона (1 таблетка).

**Доза препарата:** чаще всего после индукции внутривенной формой препарата назначается 16 мг метилпреднизолона (4 таблетки) с постепенным снижением.

**Как принимать:** таблетки принимают внутрь, запивая любыми напитками. Комфортнее всего принимать глюкокортикостероиды во время или после еды («с последней ложкой каши»). Чем раньше утром происходит прием, тем лучше.

**Нельзя смешивать** препараты разных торговых наименований (например, Метипред и Медрол) в один прием. Желательно избегать частого перехода с одного торгового наименования на другое.

Если пациент пропустил прием глюкокортикостероидов, нужно принять пропущенную дозу как можно раньше, даже если это означает прием двух доз одновременно, следующую дозу можно принимать как обычно.

**Взаимодействие:** применение совместно с фторхинолонами повышает риски нежелательных явлений. Грейпфрутовый сок и препараты, ингибирующие систему цитохромов (противогрибковые, макролиды, ингибиторы протеаз, Омепразол), повышают концентрацию глюкокортикостероидов, что нужно учитывать при длительном применении, назначении и отмене препаратов.

### На что обратить внимание при приеме препаратов

Нежелательные явления глюкокортикостероидов (ГКС) вызывают множество не всегда обоснованных опасений. Необходимо отметить, что большинство нежелательных явлений развиваются **при длительном приеме больших доз** преднизолона или метилпреднизолона. В трансплантации чаще всего назначаются небольшие дозы глюкокортикостероидов с достаточно быстрым снижением до поддерживающей минимальной дозы (1 таблетка), при приеме которой большинство нежелательных явлений отсутствуют. Однако в определенных

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

группах реципиентов применение глюкокортикостероидов даже в минимальных дозах оправдано, поскольку улучшает выживаемость трансплантатов. Тем не менее существуют определенные моменты, которые требуют наблюдения.

### *Нежелательные явления ГКС с наибольшим риском в начале лечения и при применении больших доз*

**Сахарный диабет.** ГКС, особенно при длительном приеме в больших дозах, могут провоцировать развитие или ухудшить течение сахарного диабета. Необходим регулярный контроль глюкозы в крови и консультация эндокринолога, если глюкоза натощак стала выше 6,1 ммоль/л.

**Артериальная гипертензия.** ГКС способствуют задержке соли и жидкости, что может приводить к повышению артериального давления и появлению или ухудшению течения артериальной гипертензии в начале лечения и при применении высоких доз, поэтому в эти периоды важно регулярно измерять артериальное давление (3 раза в день). При повышении давления выше 140/90 мм рт. ст. нужно проконсультироваться с врачом.

**Эрозии и язва желудка.** Острые эрозии и язвы могут образоваться на фоне индукционной и начальной иммуносупрессивной терапии, особенно при наличии этих болезней в анамнезе. Поэтому реципиентам назначается гастропротективная терапия (ингибиторы протонной помпы) во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Нужно обращать внимание на цвет стула и при появлении черного стула сообщать об этом врачу.

**Инфекционные осложнения.** Для профилактики бактериальных и грибковых инфекций в раннем послеоперационном периоде все реципиенты получают антибиотики и противогрибковые препараты, а в последующем для предотвращения цитомегаловирусной и пневмоцистной инфекции – соответствующую специфическую профилактику. Дополнительно профилактика может быть назначена при лечении отторжения, для которого чаще всего применяются ГКС в высоких дозах. Кроме того, при длительном приеме ГКС, как и при применении любой другой иммуносупрессии, важен скрининг туберкулеза с помощью флюорографии или рентгенографии грудной клетки.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

**Гипокалиемия и гипокальциемия.** Может наблюдаться на фоне больших доз. В раннем послеоперационном периоде проводится мониторинг этих параметров в крови.

### Последствия длительного приема ГКС

**Дислипидемия.** При длительном применении ГКС необходимо мониторировать липидный профиль, периодически проверять общий холестерин, холестерин ЛПНП, ЛПВП и триглицериды. При наличии показаний реципиентам можно и нужно принимать статины, которые подбирает врач с учетом принимаемой терапии.

**Мышечная атрофия.** Длительное применение ГКС негативно влияет на мускулатуру. Умеренные регулярные физические нагрузки поддерживают состояние и функцию мышц, а также положительно влияют и на ментальное, и на физическое здоровье.

**Офтальмологические заболевания.** Регулярные осмотры офтальмолога помогут вовремя диагностировать и скорректировать возможные осложнения.

**Остеопороз.** Проведение денситометрии позволяет диагностировать снижение плотности костной ткани и начать лечение остеопороза, которое достаточно безопасно и эффективно у реципиентов.

Онкологические заболевания. Иммуносупрессивная терапия, в том числе ГКС, увеличивает риск развития некоторых онкологических заболеваний. Поэтому соблюдение рекомендаций по их скринингу и профилактике очень важно для реципиентов. Необходимо защищать кожу от солнечных лучей и избегать солярия, не курить, не употреблять алкоголь, избегать ожирения и не пропускать скрининги: осмотры кожи и лимфоузлов, осмотры полости рта, мазки с шейки матки. Для реципиентов, имеющих факторы риска онкологических заболеваний других органов, к скринингу добавляются такие исследования, как гастроскопия и колоноскопия, КТ органов грудной клетки.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## Микофенолаты

**Международное непатентованное название (МНН):** микофеноловая кислота (МФК), или микофенолата мофетил (ММФ). ММФ является пролекарством, после всасывания полностью преобразуется в МФК.

### Торговые наименования:

МФК: Майфортик®, Феломика, Никвесел, Микофеноловая кислота, Микофеноловая кислота-ТЛ.

ММФ: Селлсепт®, Майсепт, Фломирен, Микофенолата Мофетил, ММФ 500, микофенолат-Тева.

**Группа:** иммунодепрессант, ингибитор синтеза нуклеотидов.

Дополнительный препарат в составе многокомпонентной схемы иммуносупрессии, применяется в сочетании с ингибиторами кальциневрина и глюкокортикоидными стероидами. Более эффективен, чем азатиоприн.

**Механизм действия:** избирательно подавляют образование новых Т- и В-лимфоцитов, нарушая процесс синтеза структурных единиц ДНК – нуклеотидов. Поскольку образование лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза определенного вида нуклеотидов (пуринов), микофенолаты оказывают цитотоксическое действие именно на лимфоциты, меньше влияя на другие клетки организма, потому что они способны переходить на альтернативные пути метаболизма.

**Форма выпуска:** таблетки, капсулы. Делить таблетки и капсулы нельзя. Хранение препарата при комнатной температуре.

**Дозировки:** МФК – 360, 720 мг. ММФ – 250, 500 мг.

**Доза препарата:** МФК – 1440 мг в сутки. ММФ – 2 000 мг в сутки. Суточную дозу делят на 2 приема. Назначать, отменять и менять дозу микофенолатов может только специалист в области трансплантации органов, владеющий полной картиной истории заболевания и состояния реципиента.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

**Как принимать:** капсулы принимают внутрь, запивая водой. Прием пищи не влияет на всасывание микофенолатов.

микофенолаты принимают 2 раза в сутки каждый день в одно и то же время (обычно в 10:00 и в 22:00 или в 9:00 и 21:00).

**Нельзя смешивать** препараты разных торговых наименований (например, Микофенолата Мофетил и Микофенолат-Тева) в один прием. Желательно избегать частого перехода с одного торгового наименования на другое.

Если пациент пропустил прием микофенолата, нужно принять пропущенную дозу как можно раньше, следующую дозу можно принимать как обычно, но не нужно принимать 2 дозы микофенолатов одновременно.

**Взаимодействие:** применение с Телмисартаном, Холестираминном, Севеламером снижает концентрацию микофенолатов, применение Ганцикловира и Ацикловира приводит к повышению концентраций микофенолатов и Ганцикловира или Ацикловира. Не рекомендуется применять микофенолаты и азатиоприн одновременно. Микофенолаты могут снижать эффективность пероральных комбинированных контрацептивов (КОК). Рекомендуется дополнительная контрацепция.

### На что обратить внимание при приеме препарата

**Общий анализ крови.** Поскольку микофенолаты негативно действуют на кроветворение (миелотоксичное действие) необходим регулярный мониторинг клеточного состава крови: лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, особенно у тех пациентов, у кого наблюдалось отклонение этих показателей до пересадки. Видя снижение количества нейтрофилов ниже  $1,3 \times 10^3/\text{мкл}$ , врач-трансплантолог может принять решение о снижении или отмене препарата на определенный период.

**Желудочно-кишечные расстройства.** Диарея, тошнота и рвота являются частыми нежелательными явлениями применения микофенолатов. При выраженной симптоматике нужно в первую очередь исключить другие причины этого

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

недомогания. Часто диарея на фоне микофенолатов вызвана активацией патогенной микрофлоры кишечника. В этом случае врач, опираясь на характерную клиническую картину, назначает соответствующее лечение. Иногда гастроинтестинальные нарушения имеют упорное и тяжелое течение. В таких случаях врачом-трансплантологом может быть произведена или замена микофенолата мофетила на Микофеноловую кислоту, при применении которой наблюдается меньше желудочно-кишечных нежелательных явлений, или отмена микофенолатов вообще с коррекцией схемы иммуносупрессии.

**Тератогенность.** Применение микофенолатов противопоказано во время беременности. Женщинам репродуктивного возраста необходимо применять эффективные методы контрацепции. Микофенолаты могут снижать эффективность пероральных контрацептивов (КОК), поэтому рекомендуются дополнительные методы. Данных о влиянии микофенолатов на сперматозоиды человека нет, однако риск не может быть полностью исключен.

**Инфекции.** Основное свойство микофенолатов – иммуносупрессивное. Применение этих препаратов сопряжено с рисками развития бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. При приеме микофенолатов показана профилактика инфекционных осложнений так же, как и при применении других иммунодепрессантов, скрининг инфекций и туберкулеза.

**Онкологические заболевания.** В силу подавления противоопухолевого иммунитета у пациентов, принимающих микофенолаты, выше риск развития онкологических заболеваний, особенно новообразований кожи. Необходимо защищать кожу от солнечных и ультрафиолетовых лучей с помощью одежды и солнцезащитных кремов с высоким значением защитного фактора. Нужно исключить факторы онкологических заболеваний: курение, алкоголь, ожирение. Также необходимо регулярно проходить профилактические осмотры и обследование: осмотры кожи и лимфоузлов, полости рта, мазки с шейки матки. Для реципиентов, имеющих факторы риска онкологических заболеваний других органов, к скринингу добавляются такие исследования, как гастроскопия и колоноскопия, КТ органов грудной клетки.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## Эверолимус

**Международное непатентованное название (МНН):** эверолимус.

**Торговые наименования:** Сертикан.

**Группа:** иммунодепрессант.

Используется для поддерживающей иммуносупрессивной терапии в составе моно- и многокомпонентных схем, в сочетании с ингибиторами кальциневрина позволяет уменьшить дозу последних. В качестве противоопухолевого средства используется в дозах, больших, чем для иммуносупрессии.

**Механизм действия:** подавляет деление активированных антигеном и стимулированных интерлейкинами Т-лимфоцитов.

**Форма выпуска:** таблетки. Делить таблетки нельзя. Хранить препарат при комнатной температуре.

**Дозировки:** 0,1–1 мг.

**Доза препарата:** индивидуальная, назначается по уровню концентрации в крови. Рекомендуется поддерживать концентрацию в диапазоне 3–8 нг/мл. Назначать, отменять и менять дозу эверолимуса может только специалист в области трансплантации органов, владеющий полной картиной истории заболевания и состояния реципиента. Измерять концентрацию эверолимуса для очередной коррекции имеет смысл не ранее чем через 4–5 дней после предыдущего изменения дозы, потому что концентрация уравнивается медленно.

**Как принимать:** таблетки принимают внутрь, запивая водой. Рекомендуется соблюдать режим приема препарата – принимать эверолимус через 1–2 часа после еды или за 1–2 часа до еды, но не во время приема пищи. Поскольку пища имеет разный состав и неодинаково влияет на всасывание эверолимуса, это может привести к колебаниям концентрации препарата в крови. Эверолимус можно принимать одновременно с такролимусом (или циклоспорином).

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

Эверолимус необходимо принимать **каждый день в одно и то же время** 2 раза в сутки (обычно в 10:00 и в 22:00 или в 9:00 и 21:00). Сдавая анализы на концентрацию препарата, нужно помнить, что кровь **сдают перед приемом следующей дозы на минимальной концентрации**. Если принять эверолимус перед тем, как возьмут кровь, результат будет завышенным.

Если при пропуске эверолимуса прошло менее 6 часов, нужно принять обычную дозу препарата. Если прошло больше времени, необходимо принять обычную дозу, следующую сместить на 2–3 часа, а на следующий день вернуться к обычному расписанию приема. Не нужно принимать 2 дозы эверолимуса одновременно.

**Взаимодействие:** грейпфрутовый сок и препараты, ингибирующие систему цитохромов (противогрибковые, макролиды, ингибиторы протеазы, Омепразол), повышают концентрацию эверолимуса, что нужно учитывать при длительном применении, назначении и отмене препаратов.

### На что обратить внимание при приеме препарата

**Почечная функция.** Каждый раз, сдавая анализы, необходимо проверять креатинин и концентрацию такролимуса (или циклоспорина) и эверолимуса, поскольку риск нефротоксичности возрастает при высоких концентрациях. Чтобы уменьшить вероятность развития нефротоксичности, необходимо исключить воздействие слишком высокой концентрации, особенно при наличии факторов вариабельности (см. статьи «такролимус. Факторы, влияющие на концентрацию» и «циклоспорин. Факторы, влияющие на концентрацию»). Кроме того, очень важно поддерживать оптимальный водный баланс и не допускать обезвоживания. Также желательно избегать применения других нефротоксичных препаратов (фторхинолоны, аминогликозиды, Амфотерицин В, Фоскарнет и др).

**Протеинурия.** При приеме эверолимуса необходим регулярный мониторинг белка мочи, периодическое исследование суточной протеинурии, особенно у пациентов с анамнезом протеинурии или снижением почечной функции.



**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

**Нарушение заживления ран.** Эверолимус нарушает процесс образования новых сосудов, что необходимо для правильного заживления раны. Поэтому перед хирургическим вмешательством практикуется отмена эверолимуса с последующим возвратом к приему после снятия швов.

**Дислипидемия.** Эверолимус может приводить к повышению холестерина-ЛП-НП и ЛПОНП и триглицеридов. Препаратами для лечения дислипидемии являются статины.

**Общий анализ крови.** Эверолимус может вызывать снижение гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов, поэтому необходим регулярный мониторинг общего анализа крови.

**Инфекции.** Эверолимус является иммуносупрессивным препаратом, поэтому при его приеме показана такая же профилактика инфекционных осложнений, как и при применении других иммунодепрессантов, скрининг инфекций и туберкулеза.

**Онкологические заболевания.** Применение эверолимуса повышает риск развития онкологических заболеваний, особенно новообразований кожи. Необходимо защищать кожу от солнечных и ультрафиолетовых лучей с помощью одежды и солнцезащитных кремов с высоким значением защитного фактора. Нужно исключить факторы онкологических заболеваний: курение, алкоголь, ожирение. Также необходимо регулярно проходить профилактические осмотры и обследования: осмотры кожи и лимфоузлов, полости рта, мазки с шейки матки. Для реципиентов, имеющих факторы риска онкологических заболеваний других органов, к скринингу добавляются такие исследования, как гастроскопия и колоноскопия, КТ органов грудной клетки.

**Тератогенность.** Применение эверолимуса противопоказано во время беременности. Женщинам репродуктивного возраста необходимо применять эффективные методы контрацепции. Эверолимус может влиять на количество и качество сперматозоидов.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## Азатиоприн

**Международное непатентованное название (МНН):** азатиоприн.

**Торговые наименования:** Азатиоприн, Имуран.

**Группа:** иммунодепрессант, цитостатик.

Используется для поддерживающей иммуносупрессивной терапии в составе многокомпонентных схем в сочетании с ингибиторами кальциневрина. Один из первых иммуносупрессивных препаратов, использованных для трансплантации. Сначала использовался в сочетании с глюкокортикостероидами.

**Механизм действия:** нарушает деление лимфоцитов за счет подавления синтеза нуклеотидов – элементов ДНК, что приводит к снижению количества Т- и В-лимфоцитов, снижению синтеза иммуноглобулинов.

**Форма выпуска:** таблетки. Хранить препарат при комнатной температуре.

**Дозировки:** 50 мг.

**Доза препарата:** 50–100 мг. Назначать, менять дозу и отменять препарат может только специалист в области трансплантации органов, владеющий полной картиной истории заболевания и состояния реципиента.

**Как принимать:** таблетки принимают внутрь, запивая водой, вне зависимости от приема пищи 1 раз в день. Можно принимать во время еды или после нее, если препарат плохо переносится при приеме натощак.

Если при пропуске азатиоприна прошло менее 12 часов, нужно принять обычную дозу препарата. Если прошло больше времени, нужно принять обычную дозу, на следующий день принимать азатиоприн как обычно, 2 дозы азатиоприна принимать не нужно.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

#### **Взаимодействие:**

- препараты для лечения подагры: Аллопуринол (Оксипуринол, Тиопуринол) – необходимо уменьшение дозы и азатиоприна и этих препаратов. Одновременное применение Фебуксостата и азатиоприна не рекомендуется;
- Варфарин – возможно снижение эффекта Варфарина, требуется мониторинг;
- Месалазин, Сульфасалазин, Олсалазин – возможно усиление миелотоксичности.

#### **На что обратить внимание при приеме препарата**

**Общий анализ крови.** Поскольку азатиоприн негативно действует на кроветворение (миелотоксичное действие), необходим регулярный мониторинг клеточного состава крови: лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, особенно у тех пациентов, у кого наблюдалось отклонение этих показателей до пересадки. Видя снижение количества нейтрофилов ниже  $1,3 \times 10^3$ /мкл, врач-трансплантолог может принять решение о снижении или отмене препарата на определенный период. Особенно тщательный контроль требуется при необходимости сочетания с другими миелотоксическими препаратами (Ко-тримоксазол, валганцикловир, Циметидин и др.). Ингибиторы АПФ могут усиливать негативное влияние азатиоприна на костный мозг.

**Применение при беременности.** Применение азатиоприна несет риски невынашивания беременности и преждевременных родов. Достаточное количество научных публикаций подтверждает отсутствие высокого риска тератогенности при применении азатиоприна. Азатиоприн более предпочтителен для поддерживающей иммуносупрессии во время беременности у реципиентов, чем микофенолаты, и успешно применяется в течение многих лет. Оценка риска и пользы применения препарата осуществляется опытным специалистом в области репродуктивных проблем после трансплантации, в компетенции которого находится назначение азатиоприна при планировании и ведении беременности у реципиентов органов. Решение должно приниматься совместно с пациентом, информированным обо всех рисках.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

**Инфекции.** Основное свойство азатиоприна – иммуносупрессивное. Применение этого препарата сопряжено с рисками развития бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. При приеме азатиоприна показана такая же профилактика инфекционных осложнений, как и при применении других иммунодепрессантов (в том числе вакцинация, но применение «живых» вакцин не рекомендуется), скрининг инфекций и туберкулеза, соблюдение правил инфекционной безопасности.

**Онкологические заболевания.** В силу подавления противоопухолевого иммунитета у пациентов, принимающих азатиоприн, выше риск развития онкологических заболеваний, особенно лимфопролиферативных. Показан регулярный скрининг: осмотр лимфоузлов, УЗИ органов брюшной полости. Необходимо защищать кожу от солнечных и ультрафиолетовых лучей с помощью одежды и солнцезащитных кремов с высоким значением защитного фактора. Нужно исключить факторы онкологических заболеваний: курение, алкоголь, ожирение. Также необходимо регулярно проходить профилактические осмотры и обследования: осмотры кожи и полости рта, мазки с шейки матки. Для реципиентов, имеющих факторы риска онкологических заболеваний других органов, к скринингу добавляются такие исследования, как гастроскопия и колоноскопия, КТ органов грудной клетки.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

### Валганцикловир

**Международное непатентованное название (МНН):** валганцикловир.

**Торговые наименования:** Вальцит, Цивалган, Валговир, Валганолек, Валганцикловир Канон, валганцикловир-Тева.

**Группа:** противовирусный препарат.

**Механизм действия:** блокирует размножение цитомегаловируса (ЦМВ) и других вирусов семейства герпес-вирусов.

**Форма выпуска:** таблетки. Таблетки делить нельзя. Хранить препарат при комнатной температуре.

**Дозировки:** 450 мг.

**Доза препарата:** при нормальной почечной функции для профилактики ЦМВ-инфекции – 450–900 мг в сутки по назначению врача в течение первых 6 месяцев после трансплантации. При снижении почечной функции доза зависит от скорости клубочковой фильтрации (от креатинина в крови). При лечении ЦМВ-инфекции назначается другая доза.

**Как принимать:** принимают внутрь, запивая водой, во время еды.

Если пациент пропустил прием валганцикловира, нужно принять пропущенную дозу как можно раньше, следующую дозу можно принимать как обычно. Принимать 2 дозы валганцикловира не нужно.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

### На что обратить внимание при приеме препарата

**Общий анализ крови.** Поскольку валганцикловир негативно действует на кроветворение (миелотоксичное действие) необходим регулярный мониторинг клеточного состава крови: лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, особенно у тех пациентов, у кого наблюдалось отклонение этих показателей до пересадки. Видя снижение количества нейтрофилов, врач-трансплантолог может принять решение о снижении или отмене препарата на определенный период.

**Тератогенность.** Применение валганцикловира противопоказано во время беременности. Женщинам и мужчинам репродуктивного возраста необходимо применять эффективные методы контрацепции, потому что возможно влияние на сперматозоиды и развивающийся плод.

**Нефротоксичность.** Валганцикловир может приводить к снижению почечной функции у некоторых пациентов. Желательно избегать применения других нефротоксичных препаратов одновременно с валганцикловиром.

### Ко-тримоксазол (Бисептол®)

**Международное непатентованное название (МНН):** сульфаметоксазол + триметоприм.

**Торговые наименования:** Бисептол, Ко-тримоксазол, Двасептол.

**Группа:** антибактериальный и противопротозойный препарат.

**Механизм действия:** подавляет рост и размножение микроорганизмов.

**Форма выпуска:** таблетки. Таблетки делить нельзя. Хранить препарат при комнатной температуре.

**Дозировки:** 120, 480 мг.

**Доза препарата:** при нормальной почечной функции для профилактики пневмоцистной пневмонии – 480 мг в сутки по назначению врача в течение первых

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

6 месяцев после трансплантации. При снижении почечной функции доза зависит от скорости клубочковой фильтрации (от креатинина в крови). При лечении пневмоцистной пневмонии назначается другая доза.

**Как принимать:** принимают внутрь после еды, запивая водой.

Если пациент пропустил прием Ко-тримоксазола, нужно принять пропущенную дозу как можно раньше, следующую дозу можно принимать как обычно. Принимать 2 дозы Ко-тримоксазола не нужно.

### На что обратить внимание при приеме препарата

**Общий анализ крови.** Поскольку Ко-тримоксазол негативно действует на кроветворение (миелотоксичное действие), необходим регулярный мониторинг клеточного состава крови: лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, особенно у тех пациентов, у кого наблюдалось отклонение этих показателей до пересадки. Видя снижение количества нейтрофилов, врач-трансплантолог может принять решение о снижении или отмене препарата на определенный период.

**Нефротоксичность.** Ко-тримоксазол может приводить к снижению почечной функции у некоторых пациентов. Желательно избегать применения других нефротоксичных препаратов одновременно с Ко-тримоксазолом.

**Дефицит витаминов группы В.** Препарат может провоцировать снижение витаминов группы В и фолиевой кислоты, увеличивая риск мегалобластной анемии. При синдроме мальабсорбции усугубляет дефицит этой группы витаминов.

**Фоточувствительность.** Усиливает риск ожогов при воздействии солнечного и УФ-излучения. Рекомендуются защита от солнца.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## Флуконазол

**Международное непатентованное название (МНН):** флуконазол.

**Торговые наименования:** флуконазол, Дифлюкан, Микосист, Дифлазон, Мико-макс, Нофунг и др.

**Группа:** противогрибковый препарат.

Назначается после трансплантации органов при необходимости профилактики грибковой инфекции пациентам из группы риска. Также применяется для лечения при развитии местного и системного грибкового поражения строго по рекомендации врача.

**Механизм действия:** подавляет рост и размножение грибов, вызывающих «молочницу» (рода *Candida*), и некоторых других.

**Форма выпуска:** капсулы, таблетки, раствор, мази, кремы и др. Капсулы и таблетки делить нельзя. Хранить препарат при комнатной температуре.

**Дозировки:** 50 мг, 100 мг, 150 мг.

**Доза препарата:** при нормальной почечной функции для профилактики грибковых инфекций 50 мг в сутки по назначению врача в течение первых 4–6 недель после трансплантации. При снижении почечной функции доза зависит от скорости клубочковой фильтрации (от креатинина в крови). При лечении грибковой инфекции может быть назначена другая доза.

**Как принимать:** принимают внутрь, запивая водой, от приема пищи не зависит. Желательно принимать не ранее чем через 2 часа после Омепразола (или других ингибиторов протонной помпы) и антацидов.

Если пациент пропустил прием флуконазола, нужно принять пропущенную дозу как можно раньше, следующую дозу можно принимать как обычно. Принимать 2 дозы флуконазола не нужно.



**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

### На что обратить внимание при приеме препарата

**Взаимодействие с иммунодепрессантами.** Как и все препараты группы азолов, повышает концентрацию циклоsporина и такролимуса (и других препаратов, метаболизирующихся системой цитохромов P450). Необходим контроль концентрации в начале лечения и после его окончания.

**Влияние на сердечный ритм.** Может увеличивать интервал QT. Назначение при заболеваниях сердца и приеме других препаратов, удлиняющих QT, строго под наблюдением врача.

**Общий анализ крови.** Редко может вызывать снижение уровня клеток крови: лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, особенно у тех пациентов, у кого наблюдалось отклонение этих показателей до пересадки или при применении с другими миелотоксичными препаратами.

### Нистатин

**Международное непатентованное название (МНН):** нистатин.

**Торговые наименования:** Нистатин.

**Группа:** местный противогрибковый препарат.

Назначается после трансплантации органов при необходимости местной профилактики грибковой инфекции слизистых полости рта пациентам с низким риском системной инфекции. Также применяется для лечения при развитии местного грибкового поражения по рекомендации врача.

**Механизм действия:** подавляет рост и размножение грибов (рода *Candida*), вызывающих «молочницу», и некоторых других.

**Форма выпуска:** таблетки, мази, кремы и др. Хранить препарат при комнатной температуре.

**Дозировки:** 100 000, 250 000, 500 000 ед.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

**Доза препарата:** 500 тысяч ед. 3–4 раза в сутки после еды, медленно разжевывая (действует местно на слизистую рта). Принимать по назначению врача в течение первых 4–6 недель после трансплантации.

**Как принимать:** принимают после еды, разжевывая таблетку, не запивая водой.

### На что обратить внимание при приеме препарата

Учитывая, что препарат действует местно и практически не всасывается в кровоток, взаимодействия не наблюдается. Важно давать время для действия препарата, разжевывая его во рту. Имеет горький вкус.

### Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

**Международное непатентованное название (МНН):** ацетилсалициловая кислота.

**Торговые наименования:** Аспирин, ТромбоАСС, Ацекардол, Кардиомагнил, Кардиаск, Аспирин-кардио, АСК-кардио и др.

**Группа:** антиагрегант.

В трансплантации применяется для профилактики тромбозов в зоне артериального анастомоза. Также по показаниям назначается реципиентам, имеющим сердечно-сосудистые риски.

**Механизм действия:** препятствует агрегации («слипанию») тромбоцитов, что предупреждает образование тромбов.

**Форма выпуска:** таблетки. Хранить препарат при комнатной температуре.

**Дозировки:** 75, 100, 1 000 мг.

**Доза препарата:** для профилактики 100 мг в сутки.

**Как принимать:** запивая водой, вне зависимости от приема пищи.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

### На что обратить внимание при приеме препарата

В профилактической дозе достаточно безопасен. Однако прием должен быть назначен врачом и по показаниям, например, для профилактики тромбозов и сердечно-сосудистых осложнений.

### Не взаимодействует с иммунодепрессантами.

**Желудочно-кишечный тракт.** Как и другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), негативно влияет на слизистую желудочно-кишечного тракта, может провоцировать образование эрозий. При появлении признаков кровотечения (черный стул, снижение гемоглобина, рвота с кровью) показаны отмена препарата и немедленная диагностика.

**Общий анализ крови.** Редко может вызывать снижение уровня клеток крови: лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, особенно у пациентов, у которых наблюдалось отклонение этих показателей до пересадки или при применении с другими миелотоксичными препаратами.

**Подагра.** Может увеличивать уровень мочевой кислоты в крови.

### Омепразол и другие ингибиторы протонной помпы

**Международное непатентованное название (МНН):** омепразол, эзомепразол, рабепразол, пантопразол, лансопразол и другие препараты с корнем –ПРАЗОЛ.

**Торговые наименования:** Омез, Ультоп, Лосек, Нексиум, Париет, Эманера и др.

**Группа:** гастропротективные средства.

Для профилактики поражения слизистой желудочно-кишечного тракта назначаются во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, используются для лечения язвенной болезни, эрозивного гастрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, при эрадикации *Helicobacter pylori* и др.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

**Механизм действия:** уменьшают секрецию соляной кислоты, за счет чего снижается ее воздействие на слизистую и уменьшается риск образования стрессовых язв в посттрансплантационном периоде.

**Форма выпуска:** таблетки, капсулы, лиофилизат для внутривенного введения. Хранить препарат при комнатной температуре.

**Дозировки:** 10, 20, 40 мг.

**Доза препарата:** для профилактики – 20–40 мг в сутки.

**Как принимать:** запивая водой, вне зависимости от приема пищи. Не рекомендуется принимать одновременно или перед иммунодепрессантами.

#### На что обратить внимание при приеме препарата

##### **Взаимодействие с иммунодепрессантами.**

**Снижает всасывание микофенолата мофетила** и, соответственно, концентрацию его действующего метаболита (микофеноловой кислоты) в крови. При приеме микофеноловой кислоты такого эффекта нет. Клиническая значимость этого не ясна, но стоит иметь в виду реципиентов с высоким иммунологическим риском.

У некоторых реципиентов (имеющих мутацию гена цитохрома P450) может увеличивать **концентрацию такролимуса**.

Может усугублять дефицит магния при приеме с **циклоsporином**.

**При длительном применении** (более нескольких месяцев) увеличивается риск кишечных инфекций, снижения почечной функции. Срок приема препарата должен быть клинически обоснован, то есть длительно без контроля врача принимать препарат не рекомендуется.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## Препараты с недоказанной эффективностью

Лекарства, применяющиеся для лечения болезни, должны отвечать нескольким параметрам: быть эффективными, то есть увеличивать частоту излечения по сравнению с применением плацебо (пустышки) и достаточно безопасными (не опаснее, чем болезнь, которую они лечат). Это достигается путем поиска вещества, влияющего на причину (этиотропный препарат), механизм (патогенетический препарат) или симптомы заболевания. Затем это вещество исследуют в лаборатории и на здоровых добровольцах, а после этого испытывают на группах людей с конкретным заболеванием, сравнивая частоту и время выздоровления (или негативных исходов) при приеме лекарства и приеме плацебо (контрольная группа) и изучая нежелательные явления. Так проводятся клинические исследования, которые являются золотым стандартом доказательной медицины. Любое лекарство должно проходить клинические исследования хорошего качества (двойные слепые рандомизированные плацебоконтролируемые клинические исследования) с достаточным количеством участников, чтобы выйти на рынок. К сожалению, не все лекарства в России и некоторых других странах прошли проверку такими исследованиями, но продолжают производиться, назначаться и применяться. Публикуем описание наиболее распространенных фуфлوميцинов, которые могут назначаться кандидатам на пересадку и реципиентам.

**Иммуномодуляторы и «противовирусные» средства**, иммуностимуляторы, индукторы интерферона, антитела к интерферону и другие «противовирусные» средства, якобы «поднимающие» иммунитет. Продаются как препараты для «лечения» ОРВИ и вируса папилломы человека (ВПЧ): Анаферон, Арбидол, Амиксин, Антигриппин, Афлубин, Виферон, Гриппферон, Ингавирин, Кагоцел, Нобазит, Оциллококцидум, Полиоксидоний, Панавир, Т-активин, Тималин, Тимоген, Циклоферон и др. Как работают многие из них, понять невозможно – отсутствует описание механизма их действия на вирус. В инструкции к остальным даже приведен механизм действия, который теоретически может играть роль в иммунных процессах в организме. Тем опаснее эти средства для реципиентов, которые получают специально подобранную терапию, избирательно подавляющую иммунный ответ для сохранения нормальной функции транспланта-

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

та, потому что предсказать как они повлияют на иммунную систему конкретного реципиента невозможно. На вирус, против которого заявлено их действие, никак не влияют: не опубликовано достаточно качественных исследований, которые показали бы, что эти препараты уменьшают продолжительность ОРВИ или выраженность симптомов. То же самое справедливо и для ВПЧ, который чаще всего перестает обнаруживаться сам, что ошибочно интерпретируется как эффективное лечение.

**Гепатопротекторы**, средства для «защиты», «очистения», «помощи» печени. Гептрал (адemetионин), Гепабене, Карсил, Резалют, Силимар (расторопша), Тыквеол, Фосфоглив, Эссенциале и другие фосфолипиды. Механизм действия некоторых из этих средств действительно имеет основания. Некоторые вещества, содержащиеся в этих препаратах, активно участвуют в метаболизме клеток и содержатся в структуре клеточных мембран. Однако печень не нуждается в «очистении», поскольку является органом, в клетках которого происходит метаболизм и выведение всех ненужных организму веществ, и не только «очищает» себя, но и перерабатывает все другие поступающие в нее вещества, переводя их в ту форму, которую можно вывести с мочой или калом. Защита и помощь печени тоже не имеет никакого физиологического смысла, потому что ресурсы регенерации клеток печени чрезвычайно велики. Если прекратить воздействие повреждающего фактора (вируса, алкоголя, накопления жира в клетках печени, токсичного лекарства) структура и состояние печени способны восстановиться в большинстве случаев (если процесс не зашел слишком далеко). Опасность применения гепатопротекторов состоит в том, что ими заменяют настоящее лечение опасных для печени заболеваний (например, гепатита вирусной, аутоиммунной и др. этиологии) или прикрывают отсутствие лечения жировой болезни печени и злоупотребления алкоголем. Но ни в одном качественном исследовании гепатопротекторы не показали способность уменьшить вероятность и частоту фиброза, декомпенсации цирроза или других неблагоприятных исходов болезней печени.

**Витамины (поливитамины, содержащие весь алфавит).** Недостаток некоторых витаминов и микроэлементов действительно может приводить к развитию определенных заболеваний. При дефиците железа развивается железозде-

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

фицитная анемия, при дефиците или нарушении всасывания В12 и фолиевой кислоты – макроцитарная анемия, при тяжелом дефиците витамина А – нарушения зрения и т. д. В этих случаях, а также в период планирования и во время беременности и грудного вскармливания, а также в детском возрасте нужно принимать некоторые отдельные витамины. Кроме витамина D, который рекомендуется принимать практически всем группам населения, учитывая, что современные люди много времени проводят в помещениях, необходимость в профилактическом приеме витаминов ничем не обоснована. Более того, витамины и БАДы, как и любые субстанции, вводимые в организм, могут навредить, привести к поражению почек и печени. Витамины в достаточном количестве содержатся в продуктах питания. При условии разнообразного рациона, содержащего овощи, фрукты, мясо, рыбу, морепродукты, молочные продукты, орехи и зерновые, организм обеспечивается достаточным для нормального существования количеством витаминов. Исключения составляют случаи серьезного нарушения всасывания (тяжелого поражения желудочно-кишечного тракта и т. п.).

**Ноотропы и нейротропные средства для улучшения памяти, внимательности, мышления и способности к обучению «работы» головного мозга.** Актовегин, Винпоцетин, ГАМК, Глицин, Кавинтон, Кортексин, Мексидол, Пантогам, Пирацетам, Пикамилон, Фенотропил, Церебролизин. Результаты исследований, показавших эффективность в отношении деменции, когнитивных нарушений (как сосудистого генеза, так и при других заболеваниях), а также восстановления после инсульта в качественных исследованиях не получено.

**Хондропротекторы.** Артра, Дона, Глюкозамин, гиалуроновая кислота внутрисуставно, Хондроитин. Продаются как средства, улучшающие состояние суставов и хрящей. Неясна биодоступность Хондроитина, то есть непонятно, насколько хорошо он всасывается и попадает в место, где должен работать, – в пораженный сустав. Исследования Глюкозамина и Хондроитина не показали эффекта в отношении болевого синдрома и прогрессирования остеоартроза. Применение гиалуроновой кислоты внутрисуставно оказалось малоэффективно в отношении симптомов и сопряжено с высоким риском нежелательных явлений.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

Резюме: прежде чем покупать, а тем более начать принимать какой-либо препарат, нужно убедиться, что он показан, не противопоказан, работает и достаточно безопасен (по сравнению с риском болезни). Если есть сомнения в назначениях, всегда лучше проконсультироваться со своим врачом.



**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** все препараты после трансплантации назначаются врачом-специалистом, имеющим опыт в ведении реципиентов органов и владеющим полной картиной истории жизни, заболеваний и актуального состояния пациента. Самостоятельное назначение и отмена лекарств опасны для здоровья!

---

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ЭТОЙ БРОШЮРЫ.

1. Neuberger J. M. et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group // *Transplantation*. 2017. Vol. 101(4S). P. S1–S56.
2. Shuker N. et al. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management // *Transplant Rev (Orlando)*. 2015. Vol. 29, iss. P. 78–84.
3. Staatz C. E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation / C. E. Staatz, S. E. Tett // *Clin Pharmacokinet*. 2004. Vol. 43, iss. 10. P. 623–53. DOI: 10.2165/00003088-200443100-00001. PMID: 15244495.
4. Gelder van T. Drug interactions with tacrolimus // *Drug Saf*. 2002. Vol. 25, iss. 10. P. 707–12. DOI: 10.2165/00002018-200225100-00003.
5. Boekel van Gerben A. J. et al. Effect of Mild Diarrhea on Tacrolimus Exposure // *Transplantation*. 2012. Vol. 94, iss. 7. P. 763–767. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182629e13
6. Armenti V. T. et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation // *Clin Transpl*. 2006. P. 121–30.

Государственное бюджетное учреждение  
«Научно-исследовательский институт организации  
здравоохранения и медицинского менеджмента  
Департамента здравоохранения города Москвы»

---

**Ю. О. Малиновская**

# **МЕДИКАМЕНТЫ: ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ И ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВА**

Брошюра для реципиентов  
органов

Корректор: Макарова Н. А.  
Верстка: Усанов А. В.

Подписано в печать 22.09.2023.  
Формат 60x84/16.  
Кол-во усл. печ. л. 3,73.  
Тираж 117 экз. Заказ № 179.

Отпечатано в ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»,  
г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9.  
Тел.: +7 (495) 530-12-89  
[www.niioz.ru](http://www.niioz.ru)



«Эти брошюры содержат информацию, которая позволит пациенту сориентироваться в процессе подготовки к операции и адаптации после нее, разъяснения по некоторым нюансам, которые врач может не успеть предоставить во время приема, и полезные советы, к которым пациент может обращаться в любое удобное для него время».

*Главный внештатный специалист по трансплантологии Московской области,  
руководитель отдела трансплантологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского,  
профессор Я. Г. Мойсюк*

«Информация представлена в доступной форме, содержит ответы на ключевые вопросы, наиболее часто возникающие у пациентов, и будет полезна практикующим врачам-гастроэнтерологам, нефрологам, эндокринологам, кардиологам и пульмонологам при общении с пациентами с терминальной стадией болезни почек, печени, поджелудочной железы, сердца, легких. Брошюры могут быть рекомендованы для использования в центрах трансплантации, в подразделениях, осуществляющих обследование и подготовку к трансплантации, ведение пациентов в посттрансплантационном периоде, а также при проведении школ для реципиентов трансплантированных органов».

*Председатель Российского диализного общества, заведующая  
нефрологическим отделением ГКБ им. С. П. Боткина, доцент кафедры  
нефрологии и гемодиализа РМАНПО, доцент кафедры нефрологии  
ФДПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, заслуженный врач Москвы, заслуженный  
работник здравоохранения, к. м. н. Е. В. Захарова*