Приложение
към член единствен

ФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО

ПО ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

ЧАСТ ПЪРВА.
ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ СЛЕД БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Бъбречната трансплантация (БТ) е най-оптималният метод за лечение на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) V стадий. Смъртността при бъбречно транплантираните пациенти е два пъти по-ниска отколкото при пациентите на диализно лечение и се доближава до тази на общата популация. Трансплантираните пациенти имат най-чесно нормална бъбречна функция и са работоспособни вкл. могат да имат деца. Това прави бъбречната трансплантация несравнимо по-добър метод за лечение на бъбречната недостатъчност в сравнение с диализното лечение вкл. и в финансово-икономически аспект.

II. ИМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПИЯ

1. ИНДУКЦИОННА ТЕРАПИЯ

Индукционната имуносупресивна терапия започва преди или по време на бъбречната трансплантация. Използва се комбинация от имуносупресори (тройна/четворна), сред които и биологичен агент – поликлонално или моноклонално антитяло. Основна нейна цел е превенция на реакция на остро отхвърляне на присадката.

1.1. Поликлонални антитела

Антитимоцитен глобулин (ATG) представлява поликлонално антитяло срещу човешките Т-клетки. Съдържа антитела срещу над 20 различни Т-клетъчни епитопа. Препоръчва се като метод на избор за индукционна терапия при пациенти с висок имунологичен риск. Приложението му се асоциира с повишен риск от инфекции в сравнение с индукцията с IL-2 RA. ATG се прилага в доза от 1-1,5мг/дн и.в. за период от 5 дни след трансплантацията. Препоръчва се премедикация с кортикостероид и антихистамин преди всякаинфузия.

1.2. Моноклоналниантитела

1.2.1. Интерлевкин-2 рецепторни антагонисти. (IL-2 RA)

Интерлевкин-2 рецепторните антагонисти са първи метод на избор при индукционна терапия. Базиликсимаб и Даклизумаб са IgG1 антитела, насочени срещу алфа-веригата на IL-2 рецептора (CD25 антиген), експресиран върху активираните Т-лимфоцити. Блокадата на този рецептор инхибира ключово Т-лимфоцитната пролиферация, отслабвайки клетъчния имуненотговор. IL-2 RA редуцират честотата на отхвърляне на присадката с 30-40% в сравнение с плацебо групите, в комбинация с конвенционалната имуносупресивна терапия. В сравнение с IL-2 RA, ATG и Алемтузумаб са по-ефективни за превенция на отхвърляне на присадката, но се асоциират с по-голям риск от инфекции. Предимство на IL-2 RA са по-ниския риск от странични ефекти – честотата на инфекции и неоплазми е съпоставима с тази от плацебо групите. Базиликсимаб се прилага в 2 инфузии от 20 мг интравенозно. Първата е в деня на трансплантацията, а втората – на 5ти ден след трансплантацията.

1.2.2. Анти-CD52 антитела (Алемтузумаб)

Алемтузумаб представлява анти-CD52 моноклонално антитяло, което води до изчерпване на B- и T-лимфоцитите. Изследван е в няколко малки рандомизирани клинични изпитвания, които доказват, че ползите от приложението му като индукционна терапия превишават недостатъците.

1.2.3. Анти-CD20 антитела (Ритуксимаб)

Ритуксимаб представлява анти-CD20 моноклонално антитяло, което води до изчерпване на B-лимфоцитите. В много центрове се прилага като *"off label"* имуносупресор за индукция при пациенти с висок имунологичен риск.

2. Поддържаща терапия

Поддържащите имуносупресивни лекарствени продукти са дългосрочното лечение за предотвратяване на остра и хронична реакция на отхвърляне и влошаване на функцията на присадката. Лечението започва преди или по време на трансплантацията и първичното приложение на лекарствените продукти се използват с индукционната терапия, освен ако не е възможно (пример: продължителна апаратна вентилация). Лекарствените продукти се използват в комбинации за постигане на достатъчна имуносупресия, като същевременно се минимизира токсичността, свързана с отделните агенти. Тъй като рискът от остро отхвърляне е най-висок през първите 3 месеца след трансплантацията, дозировките са най-високи през този период. Кортикостероидите традиционно са били основни за поддържащата имуносупресия при БТ. Въпреки това, неблагоприятните ефектите на кортикостероидите са довели до опити за прилагане на схеми на поддържаща имуносупресия, които минимизират или изключват кортикостероидите, както е при пациенти със захарен диабет. Подобни схеми са приложени и към употребата на калциневринови инхибитори (CNI).

2.1. Кортикостероиди

Глюкокортикостероидите са първа линия за начална терапия и за лечение на остра реакция на отхвърляне. Прилагат се четири стероидни форми Hydrocortisone, Prednisone, Prednisolone и Methylprednisolone. Употребата на кортикостероидите варира в различни трансплантационни центрове, като няма унифициран стандартен протокол. По време на трансплантацията се инициира пулс с Метилпреднизолон в доза от 500мг и.в. за 3 последователни дни с последващо постепенно намаляване на дозата до достигане на 5-10мг/дн перорално като поддърваща терапия. Употребата на кортикостероиди се асоциирана с множество странични ефекти като диабет, остеопороза, аваскуларна некроза, катаракта, затлъстяване, хипертония, дислипидемия и други. В някои центрове приемът на кортикостероиди се преустановява през първата седмица след трансплантацията при пациенти с нисък имунологичен риск. Това цели да предпази пациента от дългосрочните странични ефекти, но се асоциира с повишен риск от остра реакция на отхвърляне.

2.1.1. Tacrolimus

Tacrolimus е макролид, който се метаболизира в черния дроб през CYP3A4. Дозирането на Tacrolimus е индивидуално и протоколът за лечение на пациентите варира в различните трансплантационни центрове. Терапията с Tacrolimus се прилага непосредствено след трансплантацията при трупно донорство или от предходния ден при живо донорство. Дозата на лекарствения продукт е 0.12 - 0.15mg/kg/24h, като сутрешното приложение се извършва най-малко 1 час преди хранене, а вечерната доза - най-малко 2 часа след хранене. Tacrolimus изисква специален мониторинг на серумната концентрация и принадлежи към групата на "critical-

dosedrugs". В първите 12 месеца след трансплантацията имуносупресивната терапия е по-мощна, с оглед намаляване риска от отхвърляне на графта и целевите нива на лекарствения продукт следва да са по-високи. След първата година дозата на Tacrolimus в повечето случаи може да бъде намалена, като се има предвид и основното заболяване на пациента, имунологичната съвместимост с донора и вида на индукционната терапия. Адаптирането на лечението трябва да се прецизира според нивото на плазмената концентрация, чернодробната и бъбречната функция и съпътстващата терапия поради възможни лекарствени взаимодействия.
Прицелното ниво за Tacrolimus при индукция само с кортикостероид е следното:

- 10-15 ng/ml до края на 3-ти месец след трансплантацията
- 6-10 ng/ml между 3-ти и 12-ти месец след трансплантацията
- 5-7 ng/ml след 12-ти месец

Прицелното ниво за Tacrolimus при индукция само с IL-2 антитяло е следното:

- 8-12 ng/ml до края на 3-ти месец след трансплантацията
- 6-10 ng/ml между 3-ти и 12-ти месец след трансплантацията
- 5-7 ng/ml след 12-ти месец

Прицелното ниво за Tacrolimus при индукция само с поликлонално антитяло е следното:

- 8-10 ng/ml до края на 3-ти месец след трансплантацията
- 6-8 ng/ml между 3-ти и 12-ти месец след трансплантацията
- 5-7 ng/ml след 12-ти месец

Прицелното ниво за Tacrolimus при комбинация с M-TOP инхибитори е следното:

- 5-10 ng/ml до края на 3-ти месец след трансплантацията
- 4-7 ng/ml между 3-ти и 12-ти месец след трансплантацията
- 3-6 ng/ml след 12-ти месец

Лекарствената форма на Tacrolimus е капсули като Prograf се прилага на 12 часа, а за Advagraf и Envarsus (Tacrolimus с удължено действие) приложението е на 24h.

2.1.1.1. Приложение при бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, Tacrolimus се прилага в по-ниски доза и се целят долно гранични плазмени концетрации.

- При гломерулна филтрация под 20 мл/мин/1,73м2 или олигурия <500ml/24h се спира прилагането наТакролимус.

2.1.1.2. Лекарствени взаимодействия

При Tacrolimus са описани 3 основни типа лекарствени взаимодействия:
<u>Потенциране</u>

Табл.1

Инхибитори на CYP3A4	Индуктори на CYP3A4
Намаление на метаболизма на Tacrolimus Увеличение на нива на Tacrolimus	Увеличение на метаболизма на Tacrolimus Намаление на кръвните нива на Tacrolimus

- Clotrimazole - Fluconazole - Ketoconazole - Itraconazole - Ciprofloxacine - Erytromycime - Troleandomycyne - Diltiazem - Nicardipine - Nifedipine - Verapamil - Cimetidine - сок от грейпфрут	- Glucocorticoids - Rifampicine - Phenobarbital - Carbamazepine - Barbiturates

В случай на едновременно приложение, следва да се наблюдава полученият отговор вследствие на взаимодействието върху кръвните нива на Tacrolimus.

- Връзка с плазмените фракции

Приложението на Albumin предизвиква намаление на свободната плазмена фракция на Такролимус и на имуносупресията.

2.1.2. Cyclosporin A

В първоначалната си формула под формата на Sandimmune акуратното дозиране е трудно, особено при промени в жлъчния поток, поради непълна абсорбция. Cyclosporin A може да се приема интравенозно, под формата на таблетка или като орална суспенсия. Интравенозната доза е около 30% от пероралната, поради по-добрата бионаличност и продължителната венозна инфузия. Пероралната форма Neoral подлежи на екстензивен метаболизъм в черния дроб през CYP3A4. Метаболитите имат ниска имуносупресивна активност. CYP3A4 активността и съответно нивата на Cyclosporin A в кръвта зависят от генетични и външни фактори като генетичен полиморфизъм, функция на графта, хепатит С вирусна активност и прием на храни и лекарствени продукти. Поради тази причина нивата на Cyclosporin A трябва да бъдат мониторирани често в ранния посттрансплантационен период до стабилизиране функцията на присадката. При пациенти със стабилни нива на имуносупресията, моноторингът трябва да бъде по-чест при остро заболяване или прием на други лекарствени продукти.
Прицелното ниво за Cyclosporin A след бъбречна трансплантация:

- 250-350 µg/l до края на 6-ти месец след трансплантацията
- 100-200 µg/l между 6-ти и 12-ти месец след трансплантацията
- 50-100 µg/l след 12-ти месец
-

Пациентите трябва да бъдат проследявани за бъбречна токсичност, хипертония, хиперкалиемия и хипомагезиемия. Възможна е и неврологична токсичност, хиперлипидемия, гингивалнахиперплазия и хирзутизъм.

2.1.3. Tacrolimus срещу Cyclosporin A

Множество мета-анализи съобщават за намалена честота на остро отхвърляне и по-добра преживяемост на графта с Tacrolimus в сравнение с Cyclosporin A. При доказана BKV-инфекция се налага минимизиране на Tacrolimus или замянато му с Cyclosporin A.

2.2. Антипролиферативни лекарствени продукти (антиметаболити)

2.2.1. Азатиоприн (AZA)

Азатиоприн е пуринов аналог, който блокира синтеза на ДНК, следователно той е неспецифичен имуносупресорен агент. Азатиопринът е бил основният имуносупресивен лекарствен продукт заедно с кортикостероидите преди въвеждането на Циклоспорин А. Страничните ефекти на Азатиоприн включват миелосупресия, която може да стане животозастрашаваща, ако едновременно се прилага с алопуринол. AZA е до голяма степен заменен от солите на микофеноловата киселина при повечето имуносупресивни протоколи. Потенциалното предимство на AZA е тератогенността на Микофенолат мофетил (MMF), която налага използването на AZA при бъбречно трансплантирани пациенти с репродуктивни планове, както при мъжете, така и при жените. В такива случаи MMF трябва да бъде заменен с AZA минимум 6 месеца преди зачеване.

2.2.2. Солите на микофеноловата киселина – Микофенолат мофетил (MMF)

Микофенолат мофетил (MMF) е прокурсор, който освобождава микофеноловата киселина, инхибитор на инозин монофосфат дехидрогеназа (IMPDH), която е необходима за de novo синтез на гуанозин от инозин. MMF е по-специфичен имуносупресивен лекарствен продукт от AZA, понеже ограничава чрез пуриновия синтез едновременно на Т- и В- лимфоцитите. Клиничните проучвания показват, че MMF намалява вероятността от остро отхвърляне с 50% в сравнение с азатиоприн или плацебо. Циклоспоринът инхибира цикъла на ентерохепаталната рециркулация на метаболизма на MMF, намаляващ експозицията му с приблизително 40%. Такролимус и сиролимус не повлияват метаболизма на MMF. Страничните ефекти на MMF са основно стомашно-чревни (диария, епигастрална болка и гадене). MMF може също да причини неутропения и по-често анемия. Въпреки това, той не е асоцииран с нефротоксичност, хиперлипидемия или хипертония. MMF е свързан с повишена тератогенност и трябва да се замени с азатиоприн при планиране на бременност. Въпреки високата между- и интраиндивидуална вариабилност на неговата фармакокинетика, не е нужно рутинно лекарствено мониториране. Препоръчва се доза от 1 g два пъти дневно за CellCept или 720 mg два пъти дневно за Myfortic, когато се използва заедно с калциневринови инхибитори и стероиди. Възможно е при ниско телесно тегло, странични ефекти или подлежаща инфекция дозата да бъде намалена.

2.3. MTOR Инхибитори - Sirolimus (Rapamune) и Everolimus (Certican)

Сиролимус и Еверолимус по структура са макролиди. Те са имуносупресори, одобрени за приложение при бъбречно трансплантирани пациенти. Прилагат се като алтернатива на калциневриновия инхибитор или на антиметаболита като част от поддържащата имуносупресивна схема в случай на конктраиндикации за използването на гореспоменатите. Някои от по-честите странични ефекти на MTOR инхибиторите са: протеинурия, анемия, неутропения, периферни отоци, хиперлипидемия, хипергликемия, пневмонит, стоматит, забавено зарастване на рани. Поради тази причина те следва да се прилагат едва след пълно зарастване на оперативните рани от трансплантацията. Комбинирането им с калциневринови инхибитори се избягва поради потенциране на нефротоксичния им ефект.
Сиролимус се инициира в доза от 2мг на 24ч, с последваща корекция на дозата до достигане на таргетно ниво 3-8ng/mL.
Еверолимус се инициира в доза от 0.75 mg два пъти дневно с последваща корекция на дозата до достигане на таргетно ниво 3-8 ng/mL.

III. Странични ефекти на имуносупресорите

1. Обобщена таблица

Странични ефекти на кортикостероидите
- Стероиден диабет - Гастрит/Язва на стомаха - Панкреатит - Дислипидемия - Артериална хипертония - Асептична некроза на главата на бедрената кост - Катаракта - Глаукома - Стероидно акне - Facies lunata - Преразпределение на подкожна мастна тъкан - Наддаване на телесно тегло - Остеопороза - Психоза - Повишен риск от инфекции
Странични ефекти на CNIs (Prograf ®, Advagraf®, Envarsus®)
- Повишен риск от инфекции - Повишен риск от поява на злокачествени заболявания - Бъбречна недостатъчност - Хиперкалиемия - Бъбречна тубуларна ацидоза - Артериална хипертония - Невротоксичност - Повишаване на нивата на холестерол и триглицериди - Хипертрихоза - Хиперплазия на гингивата - Дисбаланс на костния метаболизъм
Странични ефекти на MMF (Cellcept®)/ MFA (Myfortic®)
- Левкопения и анемия, по-рядко тромбоцитопения - Гастроинтестинални симптоми - Цефалгия - Повишен риск от инфекции - Повишен риск от поява на злокачествени заболявания - Забавено заздравяване на раневи повърхности
Странични ефекти на mTOR-инхибиторите (Rapamune®, Certican®)
- Афтозен стоматит, кожни лезии, акне, сърбеж - Хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия - Анемия, левкопения - Гастроинтестинални симптоми (диария, гадене) - Повишен риск от инфекции - Забавено заздравяване на раневи повърхности - Пневмонит (неинфекциозен)

IV. Лечение на реакция на остро отхвърляне на трансплантата след бъбречна трансплантация

Острата реакция на отхвърляне на присадката протича с картината на остро бъбречно увреждане. Тя бива клетъчно-медиирана и антитяло-медиирана. Диагнозата се поставя дефинитивно чрез

провеждане на пункционна бъбречна биопсия. Нелекуваната остра реакция на отхвърляне винаги води до загуба на присадката в кратък срок от време.

А. За лечение на клетъчно-медиирана реакция на отхвърляне се прилагат кортикостероиди в пулсови дози:
- Methylprednisolone 500мг/дн и.в. за 3 последователни дни с последващо постепенно намаляване на дозата.
При неповлияване от кортикостероидната терапия или повторни епизоди на отвърхляне се прилага анти-Т клетъчно антитяло (ATG/ALG/OKT3 (Muromonab)

Б. За лечение на антитяло-медиирана реакция на отхвърляне се прилагат една или повече от следните алтернативи:
- плазмафереза
- anti-CD20 антитела (Rituximab)
- лимфоцит-изчерпващи антитела (ATG)
- интравенозен имуноглобулин
- плазмафереза и посочените по-горе лекарствени продукти
- имуноабсорбция, най-често комбинирана с биологична терапия посочена по-горе

За всички пациенти след реакция на остро отхвърляне се препоръчва метод на избор за антиметаболит към поддържащата имуносупресия да бъде MMF.

V. Профилактика и лечение на инфекции след бъбречна трансплантация.

1. Вирусни инфекции

1.1. BK полиома вирус – BKV

BK полиома вирусът (BKV) е член на семейството на полиома вируси. BKV може да причини нефропатия, която се диагностицира най-прецизно чрез бъбречна биопсия. Златният стандрат за диагностика е PCR доказване на DNA или RNA на вируса в плазма. Петдесет процента от пациентите, които развиват BK виремия, го правят до 3 месеца след бъбречна трансплантация, което налага скрининг на всеки 3 месеца през първата година от трансплантацията. Деветдесет и пет процента от BKV нефропатията се среща в първите 2 години след бъбречна трансплантация, която налага веднъж годишно скрининг чрез PCR. BKV в плазма с N>10000 копия/mL (107 копия/L) има висока положителна прогностична стойност за развитие на BKV нефропатия. Намаляване на поддържащите имуносупресивни лекарства е най-доброто лечение за BKV нефропатия.

1.2. Цитомегаловирусна инфекция (CMV)

Профилактика за CMV се извършва след определяне на CMV статуса на донор и реципиент. Определя се наличието на антитела от групите IgG и IgM, а по точно може да се изследва PCR-CMV-DNA.
След бъбречна трансплантация се провежда профилактика с Valgancyclovir 900мг (дозата може да се коригира според бъбречната фукция или наличието на странични ефекти) за първите 3 месеца или 6 месеца при приложение на антитяло, изчерпващо Т-клетките.
Лечението на CMV инфекция се прилага в случай на съмнение или наличие на положителен PCR или най-малкото наличие на два от следните признаци: треска, отпадналост, виремия, неутропения <1 8000/mm3.

Лечението се провежда с Ganciclovir (Cymevene) 10 mg/kg/24ч (в 2 инфузии ежедневно) в продължение на 14-21 дни. Странични ефекти могат да бъдат умора, гадене и левкопения, която може да наложи спиране на лечението.

1.3. HBV инфекция

Профилактика за хепатит В вирусна инфекция се извършва с човешки хепатит В имуноглобулин (HepatectCP). Регулярно се изследва antiHBstитър като при титър <100 IUce прилагат 10000 IUHepatectCP. Entecavir и Tenofovir са NUC за първа линия на лечение с мощно инхибиращо действие върху вирусната репликация и с висока генетична бариера. Мониторирането за вирусния товар се извършва регулярно. При прием на Tenofovir е необходимо проследяване на серумните нива на фосфатите и костната плътност, поради опастност от бъбречна дисфункция (проксимална тубулна увреда).

1.4. HCV инфекция

В клиничната практика се прилагат няколко нови лекарствения продукт и лекарствени комбинации за лечение на хроничната HCV инфекция, обединени под общото название директно действащи антивирусни средства (DAAs). Безинтерфероновите режими на лечение са с висока антивирусна ефективност и добра поносимост, като могат да бъдат прилагани и при пациенти с посттрансплантационен рецидив на инфекцията. Спешно антивирусно лечение изискват пациенти с остър холестатичен хепатит или наличие на умерена до обширна фиброза или портална хипертония една година след трансплантацията.

2. Бактериални инфекции

За превенция и лечение на бактериални и гъбични инфекци се провежда регулярен скрининг от:

- Перинеум
- Носоглътка
- Урина
- Хемокултура
- Бронхиален секрет

При показания може да се извърши и микробиологично изследване от асцитна течност или плеврален пунктат. Според антибиограмата се извършва адаптация на антибиотичната терапия или се прилага антимикотик.

Инфекцията на уринарния тракт (ИУТ) е инфекция, причиняваща признаци и симптоми на цистит или пиелонефрит (включително наличие на признаци на системно възпаление).
Пиелонефритът на бъбречния графт обикновено е придружен от характерни признаци и симптоми на системно възпаление и положителна урина и/или хемокултура. ИУТ е често срещано и потенциално важно усложнение след бъбречна трансплантация. Използването на антибиотична профилактика може да намали риска от уроинфекции. Пиелонефрит на графта може да бъде свързан с бактериемия, метастатично разпространение, нарушена функция на присадката и дори смърт. БТ пациенти с клинични и лабораторни данни за пиелонефрит трябва да бъдат хоспитализирани и лекувани с интравенозни антибиотици.

3. Други инфекции

3.1. PNEUMOCYSTIS JIROVECII

Pneumocystis jirovecii (официално известен като Pneumocystis carinii) е опортюнистичен гъбичен патоген, който може да причини живото застрашаваща пневмония при имунокомпрометирани

пациенти, включително БТ пациенти. Понеже не съществува специфична диагностика при даден образен тест, е наложителна PCP диагностика чрез белодробна биопсия или бронхоалвеоларен лаваж. Препоръчва се всички БТ пациенти да получат профилактика на ежедневен триметоприм/сулфаметоксазол 480мг за 3-6 месеца след трансплантация и най-малко 6 седмици при и след лечение на остро отхвърляне.

3.2. Туберкулоза

Бъбречно трансплантираните пациенти са изложени на повишен риск от развитие на туберкулоза. БТ пациенти с латентна туберкулоза са с най-високи риск от развитие на клинично изявена туберкулоза след трансплантация и следователно са показани за химиопрофилактика с изониазид. Лечението на туберкулоза при тези пациенти е със стандартната антибактериална терапия. Употребата на Рифампин е свързана с множество лекарствени взаимодействия чрез неговото активиране на CYP3A4, което налага мониториране на CNI и MTOR.

3.3. Гъбични инфекции

Бъбречно трансплантираните пациенти са изложени на повишен риск от орални и езофагеални инфекции вкл. гъбични инфекции с Candida. Употребата на перорални пастили с Клотримазол или Нистатин осигурява ефективна профилактика без системна абсорбция и следователно без опасения от странични ефекти. Въпреки, че данните относно продължителността на профилактиката не са налични за БТ, профилактиката логично трябва да продължи докато пациентите се стабилизират или докато се излезне от високите дози на кортикостероидите. При приложение на азоли за лечение на гъбични инфекции се налага налага мониториране на CNI и MTOR.

ЧАСТ ВТОРА.
ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ СЛЕД ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

I. ВЪВЕДЕНИЕ

През последните десетилетия чернодробната трансплантация еволюира с бързи темпове, като се превръща в метод за лечение на остри и хронични чернодробни заболявания с различна етиология, с повече от 146 000 процедури, проведени до днес в Европа (данни на European Liver Transplant Registry, 2018). Преживяемостта се подобрява значително в последните 25 години, като в наши дни достига 86% и 74%, респективно на първата и петата година след чернодробна трансплантация.

II. ИМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПИЯ

Основните причини за морбидност и смъртност след трансплантация на черен дроб в дългосрочен план са свързани основно със страничните ефекти на имуносупресията или с риска от релапс на основното заболяване. Въпреки че реакцията на отхвърляне е по-честа в първите месеци след трансплантация, почти всички пациенти се нуждаят от имуносупресивно лечение за цял живот.
От имунологична гледна точка крайъгълен камък в развитието на органната трансплантация е изолирането на гъба Tolypocladium inflatum от почвени проби през 70-те, чиито метаболит Ciclosporin A се открива в микробиологичната лаборатория на Sandoz в Щвейцария.
Няколко години по-късно, през 1984 г. в Осака, Япония, се открива един още по-мощен имуносупресивен лекарствен продукт FK 506 (Prograf®), който в наши дни се използва като първа линия за имуносупресия на пациенти след чернодробна трансплантация.
Лекарствените продукти, които се използват за индукция най-често са калциневриновите инхибитори (CNI) - Tacrolimus или Ciclosporin в комбинация със стероиди или Mycophenolate за поддържане на имуносупресията. Друг клас лекарствени продукти, използвани заедно или като субституция на калциневриновите иннхибитори са mTOR инхибиторите (Sirolimus и Everolimus).

III. ПРОТОКОЛ ЗА ИМУНОСУПРЕСИВНО ЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

1. Кортикостероиди

Глюкокортикостероидите са първа линия за начална терапия и за лечение на остра реакция на отхвърляне. Прилагат се четири стероидни форми Hydrocortisone, Prednisone, Prednisolone и Methylprednisolone. Употребата на стероидите варира в различни трансплантационни центрове, като няма унифициран стандартен протокол.
По време на анхепаталната фаза интраоперативно се прилага Solumedrol (Methylprednisolone) 5mg/kg интравенозно, като общата доза не превишава 500 mg.

Последващото приложение е:

- D1: 200 mg Solumedrol
- D2: 120 mg Solumenrol
- D3: 80 mg Solumedrol
- D4: 40 mg Solumedrol
- D5: 20 mg Solumedrol, с последващо намаляване на дозата п.о. до достигане на дозата 5-10mg на трети месец след трансплантацията.

Употребата на стероиди е асоциирана с множество странични ефекти, като диабет, задръжка на течности, хипертония, хиперлипидемия, козметични промени по кожата, затруднено заздравяване на рани, остеопения и др. Като допълнение към страничните ефекти, терапията със стероиди увеличава и хепатит С вирусната репликация.

Възможна алтернатива на традиционните глюкокортикостероиди е Budesonide. Budesonide е глюкокортикостероид с намален системен ефект поради завишен first-pass чернодробен матаболизъм. Лекарственият продукт се прилага обикновено за лечение на възпалителни чревни заболявания и автоимунен хепатит. За употреба след чернодробна трансплантация е подходящ при пациенти с хроничен хепатит С, новооткрит диабет след чернодробна трансплантация или инфекциозни усложнения, като изнесените данни в литературата са засега в рамките на клинични изпитвания. Прилаганата схема на лечение е Budesonide 9 mg, с намаляваща доза по схема до 3 mg.

2. Калциневринови инхибитори

2.1. Cyclosporin

В първоначалната си формула под формата на Sandimmune акуратното дозиране е трудно, особено при промени в жлъчния поток, поради непълна абсорбция. Cyclosporin може да се приема интравенозно, под формата на таблетка или като орална суспенсия. Интравенозната доза е около 30% от пероралната, поради по-добрата бионаличност и продължителната венозна инфузия.
Пероралната форма Neoral подлежи на екстензивен метаболизъм в черния дроб през CYP3A4. Метаболитите имат ниска имуносупресивна активност. CYP3A4 активността и съответно нивата на Cyclosporin в кръвта зависят от генетични и външни фактори като генетичен полиморфизъм, функция на графта, хепатит С вирусна активност и прием на храни и лекарствени продукти. Поради тази причина нивата на Cyclosporin трябва да бъдат мониторирани често в ранния посттрансплантационен период до стабилизиране функцията на присадката. При пациенти със стабилни нива на имуносупресията, моноторингът трябва да бъде по-чест при остро заболяване или прием на други лекарствени продукти. Терапевтичното ниво на Cyclosporine в първите три месеца след трансплантация е 200-250 ng/mL, на първата година 80-120 ng/mL. Пациентите трябва да бъдат проследявани за бъбречна токсичност, хипертония, хиперкалиемия и хипомагезиемия. Възможна е и неврологична токсичност, хиперлипидемия, гингивална хиперплазия и хирзутизъм.

2.2. Tacrolimus

Tacrolimus е макролид, който също като Cyclosporine се метаболизира в черния дроб през CYP3A4. Дозирането на Tacrolimus е индивидуално и протоколът за лечение на пациентите варира в различните трансплантационни центрове.
Терапията с Tacrolimus непосредствено след трансплантация може да си извърши през назо-гастрична сонда, като се спазва дозов интервал от 12 часа за Prograf. Дозата на лекарствения продукт е 0.006 - 0.1 mg/kg/24h, като сутрешното приложение се извършва най- малко 1 час преди хранене, вечерното най-малко 2 часа след хранене.
Tacrolimus изисква специален мониторинг на серумната концентация и принадлежи към групата на „critical-dose drugs”. В първите 6 месеца след трансплантация имуносупресивната терапия е

по-агресивна, с оглед намаляване риска от отхвърляне на графта и целевите нива на лекарствения продукт, следва да са по-високи. След първата половин година дозата на Tacrolimus в повечето случаи може да бъде намалена.
Адаптирането на лечението трябва да се прецизира според нивото на плазмената концентрация, чернодробната и бъбречната функция и съпътстващата терапия, поради възможни лекарствени взаимодействия. Полуживотът на Prograf е дълъг - приблизително 40 часа. Затова трябва да се изчакат приблизително 3 дни, за да бъдат стабилни кръвните нива и да се адаптира дозата на лекарствения продукт.

Прицелното ниво за Tacrolimus е следното:

- 10-15 ng/ml до края на първия месец след трансплантацията
- 7-15 ng/ml между 1-ви и 3-ти месец след трансплантацията
- 5-10 ng/ml след третия месец

Лекарствената форма на Tacrolimus е капсули, както за Prograf, така и за Advagraf (Tacrolimus с удължено действие). Приложението на Advagraf е на 24h.

2.1.1. Приложение при бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност, Tacrolimis се прилага в по-ниски доза, като към терапията се добава допълнителен лекарствен продукт като Mycophenolic acid (Cellcept) или моноклонално антитяло.

- Ако в D0 креатинина остава над 150 μmol/L се изчаква до D2 за започване на Tacrolimus
- Ако на D2 креатинина остава по-висок от 150μmol/L дозата се адаптира като при бъбречна недостатъчност
- При серумен креатинин > 200 μmol/L или олигурия < 500 ml/ 24h се забавя прилагането на Prograf (до72h) като към терапията се включва Cellcept
- При серумен креатинин > 150 μmol/L и < 200 μmol/L дозата на Prograf се намалява наполовина
- Когато серумният креатинин достигне нива под < 150 μmol/L терапията започва по обичайната схема и се добавя Cellcept

2.1.2. Лекарствени взаимодействия

При Tacrolimus са описани 3 основни типа лекарствени взаимодействия:

- Потенциране на нефротоксичността

Всички лекарствени продукти, притежаващи нефротоксичност, са в състояние да увеличат увреждащия ефект на лекарствения продукт върху бъбреците.

- Взаимодействие с чернодробния метаболизъм

Познатите принципни взаимодействия са както следва в табл. 1.

Табл. 1

Инхибитори на CYP3A4	Индуктори на CYP3A4
Намаление на метаболизма на Tacrolimus Увеличение на нива на Tacrolimus	Увеличение на метаболизма на Tacrolimus Намаление на кръвните нива на Tacrolimus

- Clotrimazole - Fluconazole - Ketoconazole - Itraconazole - Ciprofloxacine - Erytromycime - Troleandomycyne - Diltiazem - Nicardipine - Nifedipine - verapamil - Cimetidine - сок от грейпфрут	- Glucocorticoids - Rifampicine - Phenobarbital - Carbamazepine - Barbiturates

В случай на едновременно приложение, следва да се наблюдава получения отговор вследствие на взаимодействието върху кръвните нива на Tacrolimus.

- Връзка с плазмените фракции

Приложението на Albumin предизвиква намаление на свободната плазмена фракция на Такролимус и на имуносупресията.

3. MTOR Инхибитори

3.1 Sirolimus

Sirolimus е макролиден антибиотик, структурно подобен на Tacrolimus, който е потентен имуносупресор и е одобрен за приложение при пациенти след бъбречна трансплантация.

3.2 Everolimus

Употребата на Everolimus след чернодробна трансплантация е алтернативно имуносупресивно лечение с оглед запазване на бъбречната функция. Лечението не трябва да бъде стартирано в първите 30 дни след трансплантация, поради повишен риск от тромбоза на артерия хепатика в ранния постоперативен период. Стандартната терапия започва с дозиране на таблетната форма от 0.75 mg два пъти дневно до достигане на таргетно ниво 3-8 ng/mL. Описаните в литературата странични ефекти са анемия, периферни отоци, хиперлипидемия и покачване на серумния креатинин, при комбинирано лечение с Tacrolimus в пълна доза.

4. Инхибитори на пуриновия и пиримидиновия синтез

Mycophenolate mofetil (MMF, Cellcept) е основен лекарствен продукт, прилаган след чернодробна трансплантация от тази група, включваща още Ciclophophamide и Azathiopine. MMF не причинява невро- и нефротоксичност и се използва широко като допълнителен лекарствен продукт за намаляване на дозата на CNI и стероидите. Най-честите странични ефекти са потискане на костния мозък, гастроинтестинални симптоми, включващи абдоминални болки, илеус, гадене и повръщане. Симптомите са дозозависими и се подобряват след редукция на дозата или спиране на лекарствения продукт. Терапията започва със Cellcept 250mg x 2/24h като се увеличава според толеранса. Пациентите подлежат на стриктно проследяване на ПКК. Лечението се прилага при пациенти с бъбречна недостатъчност, възраст над 60 г., значителна малнутриция, предшестващи инфекции или нисък серумен албумин.

IV. СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ НА ИМУНОСУПРЕСОРИТЕ

1. Обобщена таблица

Странични ефекти на CNIs (Prograf ®,Advagraf®.)
- Повишен риск от инфекции - Повишен риск от поява на злокачествени заболявания - Бъбречна недостатъчност - Хиперкалиемия - Бъбречна тубуларна ацидоза - Артериална хипертония - Невротоксичност - Повишаване на нивата на холестерол и триглицериди - Хипертрихоза - Хиперплазия на гингивата - Дисбаланс на костния метаболизъм
Странични ефекти на MMF (Cellcept®)
- Левкопения и анемия, по-рядко тромбоцитопения - Гастроинтестинални симптоми - Цефалгия - Повишен риск от инфекции - Повишен риск от поява на злокачествени заболявания - Забавено заздравяване на раневи повърхности
Странични ефекти на mTOR-инхибиторите (Rapamune®, Certican®)
- Афтозен стоматит, кожни лезии, акне, сърбеж - Хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия - Анемия, левкопения - Гастроинтестинални симптоми (диария, гадене) - Повишен риск от инфекции - Забавено заздравяване на раневи повърхности - Пневмонит (неинфекциозен)

V. ЛЕЧЕНИЕ НА РЕАКЦИЯ НА ОСТРО ОТХВЪРЛЯНЕ НА ТРАНСПЛАНТА СЛЕД ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Клинични белези на острото отхвърляне включват фебрилитет, повишаване на чернодробните ензими AST и ALT, серумен билирубин. Преди започване на лечението е необходимо да се извърши чернодробна биопсия.
Остро отхвърляне се третира с 3 болус интравенозни апликации от 500 mg Solumedrol:

- 500 mg приложени за 1h, 3 последователни дни.
- Ефикасността на лечението се определя от биохимичните показатели през 5-те дни следващи болусните апликации: при подобряване на показателите (според пика на AST) по-ниски от 50% от изходните, отхвърлянето се преценява като кортикорезистентно и е необходимо да се включи допълнително лечение. При кортикорезистентно отхвърляне пациентът излиза от протокола (лечението остава свободно, преценено от екипа).
- В случай на кортикорезистентност може да се приложи моноклонално антитяло.
- Когато е проведено лечение за отхвърляне на присадка при пациент CMV IgG(+) или който получава присадка CMV IgG(+), се започва профилактика с Valganciclovir 900 mg.

VI. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ИНФЕКЦИИ СЛЕД ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

1. Общи положения

Инфекциите са една от водещите причини за морбидност и смъртност след чернодробна трансплантация, като по литературни данни повече от 2/3 от реципиентите претърпяват инфекциозно заболяване. Рискът се определя най-общо от интензивността и експозицията към инфекциозни агенти и агресивността на имуносупресивната терапия.
Инфекциозните заболявания в посттрансплантационнния период характерно се появяват в определен времеви интервал след трансплантацията. Най-честите инфекциозни усложнения се появяват в първата година, която може да се раздели условно на три периода.

- Ранен посттрансплантационен период (в рамките на един месец след трансплантация).

Най-чести в този период са вътреболничните инфекции, което налага отделянето на реципиентите в специален изолационен бокс. Удължената хоспитализация води често до пневмонии, бактериемия и уринарни инфекции, които са свързани с проведените инвазивни процедури (интубация, катетеризация). Инфекциите, свързани с хирургичната интервенция, могат да бъдат суперфициални или раневи или да са локализирани основно в абдомена, черния дроб или жлъчното дърво (перитонит, абсцес, холангит). Лечението с лекарствени птодукти се извършва според антибиограма.

- Интермедиерен период (3-6 месеца след трансплантация)

През този период на най-интензивна имуносупресия най-чести са вирусните инфекции (CMV, HCV, EBV, Adeno-virus), следвани от гъбичните (Pneumocystis carinii, Candida, Aspergyllus, Cryptococcus), бактериалните (Mycobacteria, Nocardia, Listeria) и паразитните.

- Късен период (след 6-тия месец от трансплантация)

При повечето от пациентите в този период нивото на имуносупресията е редуцирано до минимални нива, което води до намаляване на честотата на опортюнистичните инфекции. Честотата на бактериалните инфекции е близо до тази на общата популация.

2. Вирусни инфекции след чернодробна трансплантация

2. 1. Профилактика и лечение на цитомегаловирусна инфекция (CMV)

Профилактика за CMV се извършва след определяне на CMV статуса на донор и реципиент. Определя се наличието на антитела от групите IgG и IgM, при необходимост може да се изследва PCR CMV DNA.

- Реципиент и донор CMV(-): Кръвопреливане с CMV негативни еритроцитни и тромбоцитни концентрати, филтрирани)
- Донор CMV(+) и реципиент CMV(-): Valgancyclovir (Valcyte, Alvanocyt) 2 капсули дневно (900mg) за период от три месеца
- Реципиент CMV (+): без системна профилактика

Лечението на CMV инфекция се прилага в случай на съмнение или наличие на положителен PCR или най-малкото наличие на два от следните признаци: треска, отпадналост, виремия, неутропения < 1 8000/ mm3.
Лечението се провежда с Ganciclovir (Cymevene) 10 mg/kg/24 (в 2 перфузии ежедневно) в продължение на 14-21 дни. Странични ефекти могат да бъдат умора, гадене и левкопения, която може да наложи спиране на лечението.

2.2. Профилактика и лечение на HBV инфекция

Профилактика за хепатит В вирусна инфекция се извършва с човешки хепатит В имуноглобулин (Hepatect CP). Hepatect CP е инфузионен разтвор, който се прилага постоперативно, ако присадката е anti HBc (+) или реципиентът е HbsAg (+):

- D1 до D6: 10 000 IU дневно
- D15: 10 000IU
- D28: 10 000IU

На всеки два месеца регулярно се изследва на antiHBs титър, при титър < 100 IU се прилагат 10 000 IU Hepatect CP.

Лечението на хепатит В след чернодробна трансплантация се извършва с перорални нуклеозидни/ нуклеотидни аналози (NUC). Entecavir и Tenofovir са NUC за първа линия на лечение с мощно инхибиращо действие върху вирусната репликация и с висока генетична бариера. Обикновено лечението започва преди чернодробната трансплантация. При пациенти, които са HBsAg - негативни, но anti HBcore Ab –позитивни, с или без позитивни antiHBs Ab и на които предстои имуносупресивна терапия, се препоръчва профилактично лечение NUC в посттранплантационния период. Мониторирането за вирусния товар се извършва регулярно. При прием на Tenofovir е необходимо проследяване на серумните нива на фосфатите и костната плътност, поради опастност от бъбречна дисфункция (проксимална тубулна увреда).

2.3. Лечение на HCV инфекция

В клиничната практика се прилагат няколко нови лекарствени продукта и лекарствени комбинации за лечение на хроничната HCV инфекция, обединени под общото название директнодействащи антивирусни средства (DAAs). Безинтерфероновите режими на лечение са с висока антивирусна ефективност и добра поносимост, като могат да бъдат прилагани и при пациенти с посттрансплантационен рецидив на инфекцията. Спешно антивирусно лечение изискват пациенти с остър холестатичен хепатит или наличие на умерена до обширна фиброза или портална хипертония една година след трансплантацията.
Схемите на лечение са следните:

- Посттрансплантационен рецидив на HCV генотип 1, 4, 5 или 6 при пациенти без цироза (F0-F3) или с компенсирана цироза (Child-Pugh A) - комбинацията с фиксирана доза Sofosbuvur/ Ledipasvir или комбинация с фиксирана доза Sofosbuvir/ Velpatasvir за 12 седмици без адаптиране на дозата на имуносупресорите
- Посттрансплантационен рецидив на HCV генотип 2 или 3 без цироза (F0-F3) или с компенсирана цироза (Child-Pugh A) - комбинация с фиксирана доза Sofosbuvir/Velpatasvir за 12 седмици без адаптиране на дозата на имуносупресорите
- Посттрансплантационен рецидив на HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6 инфекция при пациенти без цироза или с компенсирана цироза (Child-Pugh A), с eGFR < 30 ml/min/1,73 m2 - комбинация с фиксирана доза Glecaprevir/ Pibrentasvir за 12 седмици. Адаптиране на дозите на имуносупресорите е необходимо по време и след края на лечението.
- Посттрансплантационен рецидив на HCV при пациенти с декомпенсирана цироза (Child-Pugh B или C), инфектирани с HCV генотип 1, 4, 5 и 6 - Sofosbuvir/ Ledipasvir или Sofosbuvir/ Velpatasvir за всички HCV генотипове заедно с Ribavirin (1000 или 1200 mg при пациенти с тегло съответно < 75 kg или > 75 kg) за 12 седмици. Началната доза на Ribavirin в тези случаи е 600 mg дневно с последващо напасване в зависимост от поносимостта.
- Пациенти с посттранплантационен рецидив на HCV инфекцията и с декомпенсирана чернодробна цироза при наличие на контраиндикации за използване на Ribavirin трябва да получат 24 седмици лечение със Sofosbuvir/ Ledipasvir (генотипове 1, 4, 5 или 6) и Sofosbuvir/ Velpatasvir (всички генотипове) без Ribavirin.

3. Бактериални и гъбични инфекции

За превенция и лечение на бактериални и гъбични инфекци се провежда регулярен скрининг от:

- Перинеум
- Носоглътка
- Урина
- Хемокултура
- Бронхиален секрет

При показания може да се извърши и микробиологично изследване от асцитна течност или плеврален пунктат. Според антибиограмата се извършва адаптация на антибиотичната терапия или се прилага антимикотик.

ГЛАВА ТРЕТА.
ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ СЛЕД БЕЛОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

I. ИМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЕЛОДРОБНА ТРАНСПЛАН ТАЦИЯ

Грижата за пациентите с белодробна трансплантация след операцията включва имуносупресия, профилактика на инфекциозните усложнения и контрол на хидратацията на пациента. Имуносупресията, в частност приложението на кортикостероиди, започва още по време на операцията, най-често непосредсвено преди „включване“ на циркулацията на първия или единствен присаден бял дроб.

Имуносупресията след органна трансплантация е сложна. През последните 50 години медицинската общност е свидетел на голям напредък в грижите за пациенти, получили трансплантация на органи. Подобрените терапевтични стратегии са свързани с по-добри нива на преживяемост на пациентите и графтовете, но въпреки това, неблагоприятните ефекти, свързани с тези средства и рисковете от дългосрочната имуносупресия, са предизвикателства за клиницистите. Успехът на имуносупресивните терапии изисква така да се адаптира лечението, че то да отговори на характеристиките на всеки пациент и да балансира рисковете и ползите от имуносупресивните лекарства.

Протоколът за имуносупресивна терапия при белодробна трансплантация може да бъде разделен на три общи категории:

- Индукционна терапия
- Поддържаща терапия
- Терапия при отхвърляне

В основата на имуносупресивната терапия при белодробна трансплантация стоят три общи принципа:

- Първият принцип е, че имунната реактивност и тенденцията за отхвърляне на графта са по-високи в периода между трети и шести месец от имплантирането на алографта и намаляват с времето. Поради това повечето режими използват максимална по интензивност именосупресия през първата година с евентуално намаляване до най-ниско ниво на имуносупресията, позволяващо предотвратяване на отхвърляне на графта при минимална токсичност към лекарствени продукти.
- Вторият принцип е винаги, когато е възможно, да се предпочита използването на няколко лекарства в ниски дози, без да имат припокриваща се токсичност пред употребата на по-малко лекарства в по-високи дози и съответно по-висока токсичност Комбинираният режим е по-добър и поради възможността да блокира по-комплесно имунологичната каскада, водеща до отхвърляне на алографта.
- Третият принцип е да се избягва „свръх-имуносупресията“, защото тя води до огромен брой нежелани ефекти включително повищена възприемчивост към инфекции и висок риск от неоплазии.

Поддържащата имуносупресивна терапия се прилага при всички трансплантирани реципиенти, за да предотврати острото и хроничното отхвърляне и загубата на алографта [39]. Развитието на имуносупресивните режими претърпява съществен прогрес, позволяващ те да предпазват от реакция на отхвърляне при намаляване на страничните ефекти. Въпреки положителните промени

в имуносупресивната терапия, острото и хроничното отхвърляне на трансплантанта, остават важно препятствие за успешната белодробна трансплантация.

Няма консенсус относно опитмалния режим на имуносупресия при белодробна трансплантация. Освен това, няма имуносупресивни лекарствени продукти, които да са одобрени от Агнецията по храни и лекарства (Food and Drug Agency, FDA) за употреба при белодробна трансплантация. Поддържащата имуносупресивна терапия се базира на серия от случаи и клиничен опит и обичайно включва комбинация от три лекарствени продукта: глюкокортикоид (prednisone), калциневрин инхибитор (cyclosporine или tacrolimus) и нуклеотиден блокиращ агент (инхибитори на синтеза на нуклеотидите) (MMF или azathioprine). mTOR (прицел за бозайници на рапамицина, mamalian target for rapamycin, mTOR) инхибиторите (sirolimus и everolimus) са най-новите лекарства, влезли в употреба при поддържащата имуносупресия след белодробна трансплантация и се оценяват като алтернатива на нуклеотид-блокиращите агенти. Поддържащият имуносупресивен режим, използван при даден пациент, се базира на профила на очакваните странични ефекти и поносимостта към лекарствените продукти. Тъй като при пациенти на възраст над 65 години се очаква според наличните данни значително по-висока честота на инфекциозните усложнения, някои центрови предпочитат да използват по-малко интензивен имуносупресивен режим при тази кохорта .

1. Лекарствени продукти

Имуносупресивните лекарствени продукти могат да бъдат класифицирани на такива, използвани при индукционна терапия, при поддържаща терапия и при терапия против отхвърляне. Поддържащите имуносупресивни терапии включват лекарства с малки молекули (калциневринови инхибитори и антипролиферативни лекарствени продукти), слети протеини и глюкортикортикоиди. Съществуват и специални средства, които включват интравенозен имуноглобулин, rituximab, leflunomide, eculizimab и bortezomib. Индукционните имуносупресивни средства се състоят от изчерпващи и неизчерпващи протеинови лекарства (поликлонални и моноклонални антитела).

1. 1.Кортикостероиди

Кортикостериоди се използват при трансплантация на органи от самото начало и не само остават крайъгълен камък както на индукционната, така и на поддържаща имуносупресия, но също така се използват и за лечение на остро клетъчно отхвърляне (acute cellular rejection, ACR). Най-често използваните кортикостериоди при трансплантация на органи са **Methylprednisolone** и **Prednisone**. Според най-новия доклад на ISHLT, кортикостериодите продължават да се използват от почти всички центрове за трансплантации, една до пет години след трансплантацията. Липсват данни за схеми на имуносупресия без кортикостероиди при белодробна трансплантация и в най-добрия случай показват ограничен успех.

Кортикостероидите се използват за индукционна и поддържаща имуносупресия, както и при остро отхвърляне[38]. Те са задължителни лекарствени продукти и в двата режима - индукционна и стандартна имуносуприсия, включително и в поддържащата терапия, блокират както хуморалния, така и клетъчно-медиирания имунитет. Основният им ефект е да се изключи генната транскрипция на множество инфламаторни гени. Известно е, че кортикостериодите имат противовъзпалителни свойства и упражняват ефектите си по различни начини, включително и като инхибират пътя на ядрения фактор капа-бета (NFkB), предотвратяват Т-клетъчната пролиферация, намаляват активирането на макрофагите (Mac), и променят миграцията на лимфоцитите. Тези агенти предотвратяват производството на цитокини и вазоактивни вещества, включително интерлевкин (IL)-1, IL-2, IL-6, туморен некротизиращ фактор-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α), хемокини, простагландини, клас II протеини на главния комплекс на тъканна съвместимост (major histocompatibility complex, MHC) и протеази. Кортикостероидите действат като агонисти на глюкокортикоидните рецептори, но при по-високи дози имат независими от

рецепторите ефекти. Налице са значителни различия в протокола за използването на глюкокортикоидите, но могат да се подчертаят няколко общи тенденции. Началната доза от 500 до 1000 мг на Methylprednisolone обичайно се прилага интраоперативно в момента на реперфузията на алотрафта[46]. Впоследствие prednisone се прилага орално в доза от 0.5 до 1 mg/kg дневно, или в еквивалентна доза на methylprednisolone приложена интравенозно до момента, в който пациентът може да приема лекарства през устата. Prednisone се намалява постепенно до 5 или 10 mg/дневно през първата година след трансплантацията, като при повечето пациенти тази цел може да се постигне за три месеца след операцията[38]. Дозите трябва да бъдат понижавани възможно най-бързо и възможно най-безопасно и да се поддържат най-ниските възможни с цел стабилна и оптимална функция на белите дробове, като същевременно се избягват и минимизират нежеланите лекарствени реакции. Понастоящем трябва да се избягва пълно отнемане на стероиди поради значителен риск от дисфункция на алотрансплантанта.

Епизодите на остро отхвърляне се лекуват парентерално с високи дози кортикостероиди с постепенно понижаване до поддържаща доза в продължение на няколко седмици[38].

Кортикостероидите се асоциират с голям брой странични прояви, които включват, без да се изброяват всичките възможни, диабет, задръжка на течности, хипертония, емоционална лабилност, трудно заздравяване на раните, възприемчивост на инфекции, ГЕРБ, перфорация на стомах или черва, наддаване на тегло, хиперхолестеролемия, остеопороза, мускулна слабост, катаракта. Кортикостероидите могат да се приемат с храна, за да се избегне диспепсията. Усилията на лекуващият екип трябва да са насочени към минимална доза поради тези странични прояви.

1. 2. Лекарствени продукти с малки молекули

1. 2. 1. Калциневринови инхибитори

Калциневриновите инхибитори (calcineurine inhibitors, CNI) включват лекарствените продукти cyclosporine и tacrolimus. CNI се считат за основни компоненти на поддържащата имуносупресия след белодробна трансплантация, а протоколи без CNI като цяло не се препоръчват поради недостатъчни доказателства за тяхната ефикасност. В момента по-голямата част от центровете използват tacrolimus като част от поддържащата имуносупресия след белодробна трансплантация. Cyclosporine и tacrolimus действат главно върху Т-хелперните клетки, въпреки че може да се наблюдава и известно инхибиране на Т-супресорните и Т-цитотоксичните клетки. Cyclosporine също така увеличава експресията на трансформиращия растежен фактор бета (transforming growth factor-β,TGF-β), чрез който може да причини бъбречна фиброза . За разлика от някои други имуносупресивни средства, като azathioprinme и алкилиращите агенти, cyclosporine и tacrolimus не притежават клинично значима миелосупресивна активност.

1. 2. 1. 1.Cyclosporine

Успехът на cyclosporine е демонстриран за пръв път при белодробна трансплантация през 1983 г.[3,39]. Cyclosporine е бил революционен в областта на трансплантацията на органи, тъй като е първото лекарство, селективно въздействащо на Т-клетките. Cyclosporine е е заемал основно място в имуносупресията при трансплантация в продължение на 4 десетилетия. Този лекарствен продукт се използва за индукционна и поддържаща имуносупресия. Той е полипептид, изграден от 11 аминокиселини от гъбичен произход и пролекарство, което се свързва с циклофилин. Комплексът инхибира калциневриновата фосфатаза и Т-клетъчната активация чрез дефосфорилиране на неактивния ядрен фактор на активирани Т-клетки (nuclear factor of activated T cells, NF-AT). По този начин той предотвратява производството на IL-2 чрез инхибиране на калциневрина.

Принципно началната доза на cyclosporine е 2 до 3 mg/kg и се прилага по време на трансплантацията под формата на 24 часова инфузия или в половин доза като 4 часова инфузия на 12 часа. Парентералното приложение продължава докато пациентът е в състояние да започне орален прием. Последващите дози се определят според прицелната плазмена концентрация. Поддържащата орална доза е 3 до 5 mg/kg два пъти дневно, под формата на таблети или суспензия. При пациенти, които не могат да приемат лекарствени продукти през устата, се продължава с венозна инфузия. Интравенозната доза е около 30% от обичайната орална доза поради подобрената бионаличност.

Тъй като cyclosporine има значителна между- и интраиндивидуална вариабилност на абсорбцията и тесен терапевтичен прозорец, мониторингът на нивата на лекарството е от решаващо значение. Целта е да се постигнат нива са от 250 до 350 ng/mL през първоначалната година след трансплантацията и 200 до 300 ng/mL впоследствие. Тъй като най-ниските нива корелират по-слабо с фармакокинетиката на cyclosporine, някои центрове базират дозата на нивата на cyclosporine, определяни след два или три часа след дозата (наречени съответно C2 и C3), тъй като те са по-отразяващи експозицията на cyclosporine във времето. Целта е да се поддържат нивата на C2 между 900 и 1200 ng/mL за първата година след трансплантацията. Cyclosporine се метаболизира в черния дроб от ензима цитохром P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4 и по този начин има значителни лекарствени взаимодействия с други лекарства, метаболизирани чрез CYP 3A4.

Лекарствени форми na cyclosporine

Предлагат се орални и венозни форми на cyclosporine. Cyclosporine се предлага в немодифицирани и модифицирани състави. Абсорбцията на немодифицирани орален cyclosporine зависи от жлъчката и има неправилни модели на абсорбция през стомашно-чревния тракт. Модифицираният cyclosporine, микроемулсионен състав, не зависи от жлъчните соли за абсорбция и показва повишена бионаличност и по-последователна абсорбция .

Немодифициран cyclosporine - Течният cyclosporine се предлага в капсули, перорален разтвор и концентрат за инжектиране:

- Капсули, пълни с течност от 25 mg и 100 mg, се съхраняват при температура под 30 °C/под 86 °F, но не се замразяват.
- Пероралният разтвор от 100 mg/ml в бутилки от 50 ml остава стабилен в продължение на два месеца след отваряне, ако се съхранява в оригиналния контейнер при температура под 30 °C/под 86 °F, не се нуждае от хладилник и не трябва да се замразява.
- Концентратът за инжектиране на 50 mg/mL в 5 ml ампули трябва да се съхранява при температура под 30 °C/под 86 °F и да се пази от светлина и замръзване. Разрежданията в 5 процента глюкоза или нормален физиологичен разтвор са стабилни за 24 часа.

Значителни количества cyclosporine могат да бъдат загубени при интравенозно приложение чрез пластмасови тръби. Полиоксиетилираното рициново масло, което се съдържа в концентрацията за интравенозна инфузия на cyclosporine, може да предизвика отстраняване на фталат от интравенозна тръба, съдържаща поливинилхлорид (PVC). По този начин, когато се прилага венозно немодифициран cyclosporine, трябва да се използват венозни контейнери и тръби без PVC.

Модифициран cyclosporine - Капсулите и разтворът са за орална употреба, не е наличен парентерален състав. При пациентите, които се нуждаят от интравенозна форма, трябва да се предписва cyclosporine - немодифициран концентрат за инжекции. Капсули с модифициран cyclosporine или еквивалентен генеричен продукт се предпочитат поради по-добрия фармакокинетичен профил в сравнение с немодифицирания състав :

- Капсулите от 25 mg и 100 mg трябва да се съхраняват при температура от 20 до 25 °C; някои генерични лекарствени форми се предлагат в капсула от 50 mg.

- Пероралният разтвор от 100 mg/ml се предлага в бутилки от 50 ml, който остава стабилен в продължение на два месеца след отваряне, ако се съхранява в оригиналния контейнер при температура от 20 до 25 °C.

Оригиналният търговски препарат на **cyclosporine (Sandimmune®)** има лоша и непредсказуема абсорбция, поради силно липофилната си природа и зависимостта от жлъчката за абсорбция[59]. По-новият микроемулсионен състав, **Neoral®,** е с подобрена бионаличност, орална абсорбция и по-възпроизводимото фармакокинетично поведение[60]. Това е причина Neoral®, Sandimmune® и генеричните лекарствени форми да не се използват взаимозаменяемо, като строгият фармакокинетичен мониторинг трябва да съпътства всяка промяна в използваната лекарствена формула.

Бъбречната дисфункция е често срещан страничен ефект, свързан с дозата и е сериозен проблем при продължително лечение.

1. 2. 1. 2 Tacrolimus

Tacrolimus е въведен при чернодробна трансплантация и употребата му надминава тази на cyclosporine при белодробна трансплантация[61]. Въз основа на данните от Научния регистър на реципиентите на трансплантации, над 90% от белодробните трансплантанти в Съединените щати са приемали tacrolimus през 2013 г.[62,63]. Въз основа на данните от Регистъра на ISHLT над 90% от реципиентите на белодробна трансплантация в Съединените щати са приемали tacrolimus през 2015 г.[64]. Tacrolimus е макролиден антибиотик, активен срещу хелперните Т-клетки, предотвратявайки производството на IL-2 чрез калциневриновата инхибиция (свързва се с tacrolimus-свързващия протеин вместо с циклофилиновия протеин). Активният комплекс tacrolimus: FKBP12 инхибира калциневрина с по-голяма ефективност от съответния комплекс на cyclosporine[36]. Достъпен е за употреба от 1997 г. и е 10-100 пъти по-мощен от cyclosporine. Tacrolimus се свързва с цитоплазмения имунофилин, FK свързващ протеин 12 (FKBP-12) и инактивира калциневрина, като по този начин инхибира както IL-2, така и интерферон-гама. В крайна сметка се инхибират активирането и пролиферацията на Т клетките. Tacrolimus е по-мощен в своите имуносупресивни свойства от cyclosporine, но е по-малко нефротоксичен, вероятно защото индуцира TGF-β1 в по-малка степен от cyclosporine[65]. Подобно на cyclosporine, tacrolimus има слаба и променлива абсорбция - 17-23% [67]. Tacrolimus се предлага в перорални капсули и като интравенозна форма. Сублингвалното приложение на tacrolimus капсули при половината от пероралната доза е вариант за онези пациенти, които не могат да понасят пероралната терапия и желаят да избегнат интравенозния tacrolimus, поради значителна токсичност. Повечето центрове използват най-ниските концентрации за терапевтичен мониторинг на лекарствата. Целевите диапазони варират в зависимост от специфичните за центъра протоколи и практики и вземат предвид характеристиките на пациента, като времето след трансплантацията и отхвърлянето, и анамнезата за инфекциии. Като цяло целевите ниски концентрации варират от 5-15 ng/ml. И cyclosporine, и tacrolimus се подлагат на метаболизъм чрез чернодробните ензими CYP P450 3A4 и 3A5 и p-гликопротеиновите ефлуксни помпи, намиращи се върху чревната лигавица, което води до значителни лекарствени взаимодействия с CYP индуктори (рифампин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и инхибитори (азоли, макролиди, блокери на калциевите канали). В случай на приложение на азолни лекарствени продукти за лечение на гъбичкови инфекции, напр. причинени от вида Aspergilus, както и при употреба на макролиди за лечение на синдрома на облитериращ бронхиолит (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS), дозата на tacrolimus трябва да се намали. Дозата на tacrolimus се намалява до възможно най-ниската при диагностициране на злокачествена болест след трансплантацията, като към него се добавя mTOR инхибитор.

Tacrolimus се използва за поддържаща имуносупресия и за спасителна терапия при пациенти с резистентно отхвърляне на фона на терапия, базирана на cyclosporine[36].

Tacrolimus може да прилага интравенозно, сублингвално и перорално. Интравенозното (i.v.) му приложение е свързано с инфузионни реакции (включително анафилаксия) и повишен риск от невротоксичност и нефротоксичност в сравнение с пероралната употреба, така че обикновено се предпочитат пероралната или подезичната доза.

Сублингвалното приложение на tacrolimus (т.е. с помощта на праха, отстранен от капсулите с незабавно освобождаване) има по-голяма бионаличност от погълнатите таблети при пациенти с белодробна трансплантация[67,70,71]. За пациенти, получаващи началната доза на tacrolimus сублингвално, обичайната доза е приблизително 0,04 до 0,05 mg/kg/ден в две разделени дози (например 1 до 2 mg сублингвално на всеки 12 часа) [67,70]. По-голяма или по-малка първоначална доза се избира въз основа на съображения като съпътстващи лекарства и бъбречна и чернодробна функция. Последващите корекции са продиктувани от серумните нива на лекарствения продукт. Необходимо е допълнително наблюдение и коригиране на дозата при преминаване към или от сублингвално към перорално приложение, като някои центрове използват коефициент на конверсия от 1 mg сублингвално към 2 mg перорален такролимус.

За пациенти, които могат да абсорбират погълнати през устата капсули, обичайната поддържаща доза е 0,1 mg/kg/ден, прилагана в две разделени дози (например, 0,05 mg/kg, взети 12 часа разделно) в едно и също време всеки ден във връзка с храненето. Последващите дози се определят според кръвните нива. За пациенти, получаващи началната доза tacrolimus i.v., обичайната доза е 0,03 до 0,05 mg/kg/ден, прилагана чрез непрекъсната инфузия в продължение на 24 часа (въпреки че някои центрове използват прекъсваща инфузия, прилагана на всеки 12 часа). При преминаване от i.v. към перорално или сублингвално дозиране, първата доза перорална или сублингвална терапия трябва да се даде 8 до 12 часа след прекратяване на i.v. инфузия.

За пациенти, които се нуждаят от преминаване от перорално към i.v. приложение (напр. по време на интеркурентно заболяване), общата дневна i.v. доза е приблизително една трета или по-малка от дневната перорална доза. Тази доза може да бъде намалена допълнително, ако пациентът има остро увреждане на бъбреците или друг процес, който би променил такролимусния метаболизъм. Подобно на cyclosporine, tacrolimus има слаба орална абсорбция, променлива бионаличност и тесен терапевтичен прозорец[72]. За да се подобри абсорбцията, пациентите трябва да приемат лекарството на празен стомах или два часа след хранене. Внимателното наблюдение на нивата в кръвта е от съществено значение, като целта е да се поддържа нивото му в серума между 5 и 15 ng/mL. Точното целево ниво в този диапазон зависи от клиничните обстоятелства. Целевото ниво може да бъде по-високо, когато има данни за отхвърляне на алотрансплантант, или по-ниско, когато има инфекция или свързана с tacrolimus токсичност. Tacrolimus се изчиства чрез жлъчката след екстензивен метаболизъм в черния дроб чрез CYP 3A4 и по този начин има съществени лекарствени взаимодействия с други лекарства, които се метаболизират чрез CYP 3A4.

Като цяло, след първата година след белодробната трансплантация, повечето центрове се стремят към по-ниски нива на tacrolimus (например 6 до 10 ng/mL). Бъбречната дисфункция е често срещан страничен ефект, свързан с дозата и е сериозен проблем при продължително лечение с tacrolimus. При пациенти, развиващи бъбречна недостатъчност, нивата на CNI трябва да бъдат намалени. Други потенциални странични ефекти на tacrolimus са описани отделно. Данните от няколко малки ретроспективни проучвания, както и рандомизирани проучвания предполагат, че tacrolimus е свързан с намалена честота на остро отхвърляне и BOS[73]. В резултат на това, повечето центрове за белодробна трансплантация използват tacrolimus, а не cyclosporine като част от първоначалните поддържащи имуносупресивни режими за белодробна трансплантация. Подкрепящи доказателства идват от изброените по-долу проучвания, които отчитат намаляване на острото и хронично отхвърляне на белодробния алотрансплантант, когато в схемата се

използва tacrolimus вместо cyclosporine. В тези проучвания не са отбелязани статистически значими разлики в преживяемостта:

- ✓ в рандомизирано проучване на 133 пациенти с белодробна трансплантация, по-малко пациенти от групата на tacrolimus/azathioprine/глюкокортикоиди развиват BOS в сравнение с групата cyclosporine/azathioprine/глюкокортикоиди (21,7 срещу 38 %; p = 0,025)
- ✓ рандомизирано проучване, сравняващо ефикасността на tacrolimus спрямо cyclosporine при 90 пациенти с белодробна трансплантация, които също са получавали azathioprine и prednisone. Лекуваните с tacrolimus са били със значително по-малка вероятност да развият остро отхвърляне или лимфоцитен бронхит (41 срещу 63 %);
- ✓ рандомизирано мултицентрово проучване, сравняващо tacrolimus с cyclosporine, когато се комбинира с MMF и prednisone при 149 реципиенти на белодробна трансплантация констатира намаление на тригодишната честота на BOS (12 % с tacrolimus и 21 % с cyclosporine, p = 0,037), но не показва никакви разлика в острото отхвърляне или преживяемост. При тези пациенти не се използва цитолитична индукционна терапия.

За разлика от горните проучвания, друго проучване оценява 74 реципиенти на белодробна трансплантация, получили индукционна терапия със заешки антитимоцитен глобулин (rabbit atithymocytic globuline, rATG) и са били на случаен принцип на комбинация от cyclosporine/MMF/ глюкокортикоиди или комбинацията от tacrolimus/MMF/глюкокортикоиди. Не е установена значителна разлика в честотата на острото отхвърляне или преживяемостта. Нежеланите лекарствени реакции са сходни по брой, макар и различни по вид. Хипертонията е по-честа в групата на cyclosporine, докато нововъзникналият захарен диабет е по-често срещан в групата с tacrolimus. Взети заедно, тези проучвания са в полза на tacrolimus и отразяват клиничната практика и данните от резултатите от регистъра. Според регистъра на ISHLT за 2016 г. cyclosporine, комбиниран с azathioprine, е свързан с увеличени епизоди на остро отхвърляне между изписването и едногодишното проследяване. Като цяло tacrolimus е преобладаващият инхибитор на калциневрин, използван при реципиенти на белодробна трансплантация (> 80 % на първата и пет години след трансплантацията).

Лекарствени форми на tacrolimus

Предлагат се орални и венозни форми :

- ➢ Tacrolimus капсули с незабавно освобождаване от 0,5 mg, 1 mg и 5 mg, които се съхраняват при 15 до 30 °C.
- ➢ Капсули с удължено освобождаване (AstagrafXL®) от 0,5 mg, 1 mg и 5 mg се съхраняват при температура от 15 до 30 °C. Те не трябва да се смачкват или дъвчат.
- ➢ Таблетки с удължено освобождаване (EnvarsusXR®) от 0,75 mg, 1 mg и 4 mg се съхраняват при температура от 15 до 30 °C. Те не трябва да се смачкват или дъвчат.
- ➢ Tacrolimus концентрат за инжектиране от 5 mg/ml в ампули от 1 ml, който се съхранява при температура от 5 до 25 °C и е стабилен за 24 часа в пластмасови спринцовки при 24 °C. Когато се разрежда в глюкоза или солни разтвори, той остава стабилен за 24 часа в стъклени, но не и PVC съдове.

Има две формулировки на tacrolimus с удължено освобождаване, предназначени за прилагане веднъж дневно. Механизмите им за удължено освобождаване и фармакокинетичните профили се различават, следователно двете не са взаимозаменяеми. Капсулата с удължено освобождаване (AstagrafXL®) е състав с модифицирано освобождаване, който позволява бавно освобождаване на лекарството, като контролира проникването на вода и образува защитен полимерен гелов слой около tacrolimus[75]. Таблетката с удължено освобождаване (EnvarsusXR®) използва технология за доставяне на лекарства, която подобрява бионаличността на лекарства с ниска разтворимост във вода.

Tacrolimus с удължено освобождаване не е одобрен при чернодробна трансплантация, поради увеличаване на смъртността при жени след чернодробна трансплантация[77]. Tacrolimus с удължено освобождаване е одобрен само при пациенти с бъбречна трансплантация, преминали към тази форма от такролимус с незабавно освобождаване. Използват се кратки курсове на сублингвален такролимус като алтернатива на интравенозния такролимус, когато ентералното приложение не е възможно.

Странични прояви при терапия с CNI

Страничните ефекти при cyclosporine и tacrolimus са приниципно еднакви. Tacrolimus показва подобни неблагоприятни ефекти като cyclosporine (първият CNI), с може би по-малко хипертония и хиперхолестеролемия, но повече невротоксичност и диабет. Съобщава се за тромботична тромбоцитопения пурпура и хемолитичен уремичен синдром, както при употребата на cyclosporine, така и на tacrolimus. Когато се използват за терапия на автоимунни заболявания, честотата и тежестта на тези прояви е по-ниска в сревнение с тези наблюдавани при трансплантирани реципиенти. Това се обяснява с по-ниските дози и възможността за намаляването и дори спирането на лекарствените продукти при прояви на токсичност при пациентите с автоимунни заболявания. Такова поведение е по трудно приложимо при трансплантираните пациенти.

Метаболитни отклонения - Cyclosporine и tacrolimus се асоциират със следните метаболитни усложнения:

- ✓ нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет
- ✓ хиперлипидемия
- ✓ хиперурикемия и подагра
- ✓ хиперкалиемия
- ✓ хипомагнезиемия

Cyclosporine може да доведе до намаляване на костната плътност, което може би се дължи на индукция на повишен костен обмен.

Инфекции - бактериални, вирусни (най-често CMV) и гъбичкови инефкции се развиват често при трансплантирани пациенти, получаващи комбинирана терапия. В голямо проучване при чернодробно трансплантирани пациенти, сравняващо ефикасността и сигурността при cyclosporine- и tacrolimus-базиран имуносупресивен режим инфекции, сепсис и CMV болести се откриват приблизително в 40, 20, и респективно 15 до 25 % от пациентите.

Риск от неопластичен процес - и двата лекарствени продукта (cyclosporine и tacrolimus) се асоциират с висок риск от плоскоклетъчен кожен карцином и бенигнени или малигнени лимфопролиферативни заболявания. При развитие на лимфом е възможна спонтанна регресия при ранно спиране на терапията с CNI. Нивото на имуносупресията е основният фактор, покачващ риска от посттранплантацинен неопластичен процес. Все пак доказателства от животински модели показват, че cyclosporine самостоятелно може да провокира прогресия на карцином по пътя на продукция на TGF-β.

Хипертония - Хипертонията, като резулат от ренална вазоконстрикция и задръжка на натрий обичайно се развива през първите седмици от началото на терапията. Стимулацията на реналната абсорбция на натриев хлорид е потенциален механизъм, чрез който CNI може да медиират покачване на артериалното налягане. Артериалното налягане обичайно отговаря на намялаване на дозата, но може да се наложи и приложение на антихипертензивни лекарствени продукти. Блокерите на калициевите канали се определят като лекарствени продукти на избор при терипия с cyclosporine. Diltiazem повлиява метаболизма на cyclosporine, като позволява приложението му в по-ниска доза. Инициирането на терапия с diltiazem налага незабавно редуциране на на CNI и

внимателно мониториране на серумната им концентрация. Diltiazem повлиява острата вазоконстрикция, индуцирана от cyclosporine, но въпреки това няма убедителни доказателства, че може да предпази по този начин от провокираната от лекарствения продукт хронична нефротоксичност.

Невротоксичност - асоциираната cyclosporine и tacrolimus невротоксичност може да се манифестира както следва:

- ✓ лек тремор - проявява се и при двата лекарствени продукта в 35 до 55% от пациентите[87,91]. Състоянието може да се подобри, без да се прекъсва терапията.
- ✓ синдром на обратима задна левкоенцефалопатия. Рядко пациентите се оплакват от силно главоболие, нарушение в зрението и гърчове. Този синдром се асоциира с остра хипертензия и наподобява хипертензивна енцефалопатия. При образни изследвания на мозъка обикновено се вижда задна левкоенцефалопатия.
- ✓ акинетичен мутизъм, енцефалопатия, гърчове, огнищна невролотична симптоматика и дори кома са съобщавани при интравенозен такролимус.
- ✓ болков калциневрин-инхибиторен синдром. Проявава се и при двата лекарствени продукта[94]. Характеризира се със симетрична болка в долните крайници, обичайно ангажира костите на краката, глезените, коленете. Ядрено-магнитен резонанс (MRI) може да покаже оток на костния мозък. Симтомите се повлияват обичайно при спиране на лекарствата и/или използването на блокери на калциевите канали.

Неврологичните странични прояви са обичайно обратими при смяна на интравенозното с орална приложение, намаляване или спиране на CNI. Тези усложнения обикновено са по-чести при tacrolimus, отколкото при cyclosporine.

Нефротоксичност - нефротоксичността е значим страничен ефект и при двата лекарствени продукта. Манифестира се като остро покачване на на плазмения креатинин, като до голяма степен е обратима при редуциране на дозата, но може да доведе и до хронично прогресивно бъбречно заболяване, което обичайно е необратимо. Друг страничен ефект при cyclosporine е тубуларната дисфунсция и рядко - тромботична микроангиопатия.

Гастроинтестинални странични прояви - включват анорексия, гадене, повръщане, диария и абдоминален дискомфорт. Тези симптоми са по-чести при tacrolimus , отколкото при cyclosporin (72 срещу 47%). Може да се наблюдава и покачване на серумните аминотрансферази с лека хипербилирубинемия, което е обратимо с редуциране на дозата или спиране на лекарствените продукти.

Козметични - гингивална хиперплазия и хирзутизъм се открива при терапия с cyclosporine, но не и при tacrolimus. Лошата дентална хигиена, високата доза cyclosporine и придружаваща терапия с nifedipin са основните рискове за развитието им[99]. Съобщения на клинични случаи показват че хиперплазията на венците може да се лекува ефективно с двуседмичен курс с metronidazole (750 mg три пъти дневно), като cyclosporine се продължава. Не ясно дали този ефект на metronidazole се дължи на нетовата антибактериална активност или на друг механизъм. Терапия с azithromycin (500 mg/дневно в три последованелни дни) също може да бъде ефективна, в частност при пациенти с леки прояви или с рано установени. Смяната на cyclosporine с tacrolimus води до сигнифакантно подобрение без покачване на риска от покачавана на риска от дисфункция на алотрафта или отхвърляне при бъбречна трансплантация. Нарастващо усложнение при имуносупресивна терапия е алопецията. Честотата ѝ е 3 до 6%. Високата доза се асоциира с покачване на риска.

Контраиндикации за използването на CNI:

- ✓ алергия към cyclosporine, tacrolimus, полиоксилови продукти от рициново масло (използват се като разтворители за инжекционно приложение и при двата лекарствени продукта)
- ✓ придружаващ неопластичен процес (с изключение на немеланомен кожен карцином)
- ✓ неконтролируема хипертония
- ✓ некотролирани инфекции
- ✓ хиперсензитивност

1. 2. 2. mTOR инхибитори

Sirolimus и everolimus имат подобна структура с CNI, но упражняват имуносупресивните си ефекти чрез независими от тях механизми.

Sirolimus/everolimus - Sirolimus, наричан още rapamycin, е макролиден антибиотик, получен от актиномицета Streptomyces hygroscopicus (почвена гъбичка, открита на Великденския остров), с мощни противогъбични и имуносупресивни свойства. Използва се за поддържаща имуносупресия и при хронично отхвърляне. Everolimus е производно на Sirolimus. Той е аналог на rapamycin с подобен механизъм на действие и профил на странични ефекти.

Механизмът на действие на sirolimus се осъществява чрез свързване с цитозолния протеин FKBP12 по начин, подобен на този на tacrolimus. За разлика от комплекса tacrolimus-FKBP12, който инхибира калциневрина, комплексът sirolimus-FKBP12 инхибира mTOR пътя чрез директно свързване с mTOR комплекс1 (mTORC1). Този комплекс инхибира сигнал 3, като спира транслацията на РНК и предотвратява прогресията от G1 фаза към S фазата на синтеза на дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК). Той също така инхибира зависимата от IL-2 и IL–4 пролиферация на Т- и В-клетките.

По същия начин, sirolimus инхибира пролиферацията на неимунните клетки и пътищата, които биха могли да участват в онкогенезата. Антипролиферативните ефекти на sirolimus могат да имат роля при лечението на карцином. Комплексът mTOR инхибитор-FKBP12 прекъсва синтеза на ДНК и протеини и пролиферацията на Т-, В- и NK (естествени убийци)-клетките[102,103]. И двете лекарства инхибират също фибробластната пролиферация, което води до лошо зарастване на раните.

Инхибиторите на mTOR обикновено са запазени за пациенти, които не понасят блокиращите нуклеотидни агенти или имат отхвърляне на алотрансплантант, което не се повлиява от блокиращите нуклеотидни агенти. Те са били използвани и при установяване на прогресираща бъбречна недостатъчност, за да се позволи намаляване на дозата на CNI или като част от режим, свободен от CNI. Последната стратегия трябва да се използва с повишено внимание, тъй като способността на режим, свободен от CNI, за предотвратяване на отхвърлянето, е слабо ефективна.

Обичайната начална доза на sirolimus е 2 mg на ден перорално. Everolimus се започва с 1,5 mg два пъти дневно. Терапевтичните диапазони за нивата на sirolimus и everolimus в кръвта са съответно 5 до 15 ng/mL и 3 до 12 ng/mL. Поради синергичните ефекти, дозата на съпътстващите CNI трябва да бъде намалена с половината след започване на sirolimus или everolimus. И sirolimus, и everolimus се метаболизират от ензимната система на CYP p450, поради което е необходима корекция на дозата при наличие на чернодробна дисфункция и при едновременна употреба с други средства, метаболизирани по същия път. Инхибиторите и индукторите на ензимната система P450 трябва да се добавят предпазливо към режима на реципиента. Трябва да се избягва съвместното приложение с имидазолови противогъбични лекарства.

В литературата са съобщени няколко фатални случая на дехисценция на бронхиалната анастомоза при използване на sirolimus през първите 30 до 90 дни след белодробна трансплантация. Поради тази причина, започването на sirolimus или everolimus трябва да се забави, докато бронхиалната анастомоза не заздравее напълно[106-108]. Други съществени нежелани ефекти на mTOR инхибиторите включват нарушено зарастване на рани, сериозна инфекция, хиперлипидемия, хиперхолестеролемия и цитопении[88,106-109]. Комбинацията от sirolimus и cyclospiorine е причинила синергична нефротоксичност при експерименти животни, въпреки че sirolimus е минимално нефротоксичен, когато се използва самостоятелно.

Sirolimus може да бъде свързан с повишен риск от венозна тромбоемболия (BTE) (HR 5.2, 95% CI 1.4-19.5). За потвърждаване на тези констатации е необходимо допълнително проучване.

Sirolimus може да бъде причина за развитие на лекарствено индуциран интерстициален пневмонит след бъбречна, чернодробна и белодробна трансплантация. Други белодробни усложнения, свързани със sirolimus, са организираща пневмония, лимфоцитни интерстициални инфилтрати и алвеоларен кръвоизлив. В тези случаи спирането на лечението със sirolimus може да доведе до клинично подобрение на пневмонита в рамките на две седмици.

Чести нежелани реакции, свързани с употребата на Everolimus® (честота над 30%), са болки в устата, мукозит, стоматит или езофагит, инфекция, обрив, сърбеж или суха кожа, умора, диария, подуване или оток, болки в стомаха или спазми, гадене, повръщане или разстроен стомах, повишена температура, слабост или астения, главоболие, нарушения в кръвните изследвания, включващи хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипергликемия, хипокалциемия, хипофосфатемия, ниско кръвно налягане, проблеми с черния дроб, повишени чернодробни ензими, проблеми с бъбреците или повишен серумен креатинин. По-рядко срещани (честота 10-29%) странични ефекти при пациенти, получаващи Everolimus® са кашлица, липса на апетит, диспнея, хипертония, проблеми с кървенето, артралгии и миалгии.

1. 3. Инхибитори на синтезата на нуклеотиди (антипролиферативни лекарствени продукти)

1. 3. 1. Azathioprine

Azathioprine е първият имуносупресивен агент, използван при трансплантация на органи . Azathioprine е анти-метаболит, който се използва при белодробна трансплантация в комбинация с глюкокортикоиди от 60-те години на XX век. Действа като предотвратява синтеза на пурини de novo и по този начин пречи на синтеза на РНК и ДНК. Azathiprine инхибира репликацията на Т- и В-клетките. Освен това метаболитите на azathioprine превръщат костимулиращия сигнал на CD28 в апоптотичен сигнал, което води до изчерпване на лимфоцитите. През последното десетилетие в повечето центрове употребата на azathioprine е заместена от MMF, като понастоящем по-малко от 20 % от новотрансплантираните пациенти са на този агент.

Azathioprine се метаболизира до 6 меркаптопурин от глутатиона и след това се превръща в 6-тиоурова киселина, 6 метил-MP и 6-тиогуанин от тиопурин S-метилтрансферазата (TPMT). Приблизително 10 % от населението притежава полиморфизъм на TPMT, причиняващ ниска ензимна активност и потенциална остра миелосупресия, предизвикана от azathioprine. Някои трансплантационни центрове оценяват нивата на TPMT по време на включване в листата на чакащи за трансплантация, но това не е рутинна практика. Azathioprine се избягва или се използва с намаляване на дозата при пациенти с известен дефицит на TPMT.

Терапията с Azathioprine обикновено започва в първия ден след трансплантацията в доза от 1 до 2 mg/kg на ден до максимум 200 mg на ден в една доза. Дозирането е еквивалентно както при интравенозно, така и при перорално приложение. Увреждането на костният мозък, черния дроб и панкреатичната токсичност са потенциални странични ефекти на azathioprine и изискват

внимателно наблюдение. Azathioprine не трябва да се използва в комбинация с алопуринол, тъй като това може да доведе до дълбока и продължителна миелосупресия .

В две рандомизирани проучвания е направено сравнение между sirolimus и everolimus и azathioprine. Въпреки че в едното проучване е наблюдавана намалена честота на остро отхвърляне при everolimus, това се компенсира от значително по-високи нива на нежелани събития, свързани с тези средства[88,109]. Нежеланите реакции са причина за по-ранно прекратяване на лчението на mTOR инхибитора (64 %) спрямо azathioprine (49 %).

В проучване с 213 пациента, претърпели белодробна трансплантация, разделени на случаен принцип да получават everolimus (3 mg/ден) или azathioprine (1 до 3 mg/kg на ден) в комбинация с 31yclosporine и глюкокортикоиди като поддържаща терапия[109]. През първата година лечението с everolimus е довело до по-малко епизоди на остро отхвърляне (8 срещу 32 %) и по-малко влошаване (9 срещу 20 %) $ФЕО_1$, който е маркер за хронично отхвърляне. Въпреки това, разликата в процента на острото отхвърляне остава значителна след две години. Лечението с everolimus е с по-неблагоприятни ефекти, включително сериозни бактериални и гъбични инфекции, пневмония, хиперлипидемия, хиперхолестеролемия, анемия и тромбоцитопения.

В многоцентрово изпитване 181 реципиенти на белодробна трансплантация са разпределени на случаен принцип да продължат лечението си с azathioprine или да преминат към sirolimus на 90 ден при имуносупресивен режим, базиран на tacrolimus[88]. На първата година след трансплантацията не е установена значителна разлика в честотата на остро отхвърляне степен A, BOS или преживяемост на присадката между двете проучвани групи. По време на това проучване е наблюдаван по-висок процент на нежелани събития, водещ до ранно прекратяване на лечението със sirolimus (64%) в сравнение с azathioprine (49%).

1. 3. 2. Микофенолатна киселина

MMF е продукт на ферментацията на Penicillium brevicompactum и сродните му гъби. След перорално приложение MMF се абсорбира бързо и се превръща в черния дроб до неговата активна форма, микофенолова киселина (mycophenilic acid, MPA). Тя изчерпва нуклеотидите на гуанозин в Т- и В-лимфоцитите, като по този начин инхибира пролиферацията на Т- и В-клетките и гликозилирането и експресията на адхезионните молекули[45,114]. MPA инхибира инозин монофосфат дехидрогеназата (IMPDH) - ензима, отговорен за производството на Т- и В-лимфоцити. Инхибирането на този ензим води до намалена пролиферация на Т- и В-лимфоцити. Тъй като лимфоцитите нямат способността да използват алтернативни пътища за синтеза на нуклеотиди и разчитат на пътя на IMPDH, mycophenolate е селективен за инхибиране на Т- и В-лимфоцитната пролиферация[112]. Mycophenolate претърпява бърза абсорбция и превръщане в MPA. MPA се метаболизира чернодробно в глюкоронид на микофеноловата киселина (MPAG). MPAG се отделя чрез жлъчката в червата, където се превръща обратно в активния метаболит MPA, което води до втора пикова концентрация в плазмата. Приблизително 80 % от реципиентите на белодробна трансплантация в Съединените щати получават MMF като основен компонент на поддържащата им имуносупресия.

Началната доза на MMF е 250 mg два пъти дневно, като терапията започва в рамките на 72 часа след трансплантацията. Дозата се титрира до максимална доза от 500 до 1000 mg перорално, давана два пъти дневно. Поради потенциала за миелосупресия трябва да се провежда редовно внимателно проследяване на пълната кръвна картина. Други основни странични ефекти включват диария, гадене и коремна болка.

MMF се предлага като капсула и като прах за интравенозна употреба след разтваряне. **Mycophenolate sodium (MPS, Myfortic®)** съдържа MPA в перорална таблетка със забавено

освобождаване. Установено е, че MPS е със сравнима ефикасност с MMF при бъбречна и сърдечна трансплантация. Следните конверсии между MMF и MPS трябва да осигурят еквимоларни количества MPA:

- ✓ 1000 mg MMF = 720 mg MPS
- ✓ 1500 mg MMF = 1080 mg MPS

Мониторингът на серумните нива на MPA не се провежда рутинно от повечето центрове. Въпреки това, нивата на MPA могат да се наблюдават особено в случаите, когато се подозира прекомерна имуносупресия. Терапевтичният диапазон на нивата на MPA е между 1,0 и 3,5 μg/mL. Съществуват обаче редица лекарства и средства, които взаимодействат с MPA, включително противозачатъчни таблетки, алуминиеви и магнезиеви антиациди, acyclovir, gancyclovir, azathioprine и холестирамин.

Основните неблагоприятни ефекти на mycophenolate са левкопения, тромбоцитопения и стомашно-чревни смущения (диария, коремна болка, гадене, повръщане). В проспективно рандомизирано проучване с 81 реципиенти на белодробна трансплантация, сравняващо azathioprine с mycophenolate в комбинация с cyclosporine и кортикостероид, не са наблюдавани разлики по отношение на доказана чрез биопсия или клинично изявена реакция на отхвърляне, преживяемост, инфекции или нежелани лекарствени събития за 6-месечен период. Проспективно рандомизирано многоцентрово проучване, включващо 315 реципиента на белодробна трансплантация, също не показва разлика между azathioprine и mycophenolate в комбинация с cyclosporine и кортикостероид в резултатите по отношение на острото отхвърляне, развитието на BOS и преживяемостта на 3-тата година, но по-голям процент от пациентите са преустановили употребата на azathioprine в сравнение с mycophenolate (59,6% срещу 46,5%).

1. 3. 2. 1. MMF (CellCept®)

MPA инхибира ензима инозин монофосфат дехидрогеназа (inosine monophosphate dehydrogenase, IMDH), необходим за синтез на гуанозин и уврежда B-и T-клетъчната пролиферация, като щади други бързо делящи се клетки (поради наличието на пътища, съхраняващи гуанозина в други клетки). Този агент се използва за поддържаща имуносупресия и при хронично отхвърляне.

1. 3. 2. 2. Микофенолат-натрий, покрит с чревна защита (enteric-coated mycophenolate sodium, EC-MPS) - Myfortic®

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 180 mg or 360 mg MPA (като микофенолат натрий). Заменя CellCept® при абдоминален дискомфорт и/или диария.

EC-MPS е въведен в употреба заради по-малкото съобщения за стомашно-чревни нежелани ефекти. Острата неинфекциозна диария след едновременна трансплантация на панкреас и бъбрек е свързана с продължителността на диабета и предписването на mycophenolate mofetil, пролекарство на микофенолатна киселина. Предпочитаното използване на EC-MPS е свързано с по-ниска необходимост от намаляване на дозата и по-малко тежки епизоди на остра диария в сравнение с mycophenolate mofetil, въпреки че намаляването на дозата е еднакво свързано с острите епизоди на отхвърляне на бъбреците.

В отделни проучвания е показано превъзходство на MMF над azathioprine при предотвратяване на остро отхвърляне. Въпреки това, две рандомизирани проучвания, сравняващи MMF с azathioprine при белодробна трансплантация, не показват ясно превъзходство на MMF. Едно от тези проучвания е рандомизирано, многоцентрово проучване, сравняващо MMF с azathioprine

при 315 реципиенти на белодробна трансплантация в cyclospirine-базирана схема след индукция на анти-тимоцитен глобулин (antithymocyte globuline, ATG). При междинен анализ, 12-месечната преживяемост е по-добра в групата с MMF спрямо тази с azathioprine (88,1 срещу 79,1% съответно, p = 0,038). До три години обаче, преживяемостта не се различава значително между двете групи. Освен това, честотите на BOS и доказаното с биопсия остро отхвърляне не се различават между двете групи при едногодишен или на три години междинен анализ. Коефициентите на инфекция и злокачествена болест също са сходни в двете групи. Значително по-голям брой пациенти се оттеглят от групата с azathioprine, главно поради липса на терапевтичен отговор, който може да е маскирал разликите между двете групи. Според данните от регистъра на ISHLT остро отхвърляне се развива при 33% от пациентите, получаващи комбинацията MMF/cyclosporine, сравнено с 54% от тези, получаващи azathioprine/cyclosporine. Предимство на MMF над azathioprine вероятно зависи от успоредното приложение на CNI, тъй като разликата в ефекта върху острото отхвърляне между MMF и azathioprine е по-малка, когато лекарствените продукти са комбинирани с tacrolimus. Остро отхвърляне се развива при 25% от пациентите на MMF/ tacrolimus, сравнено с 30% при пациентите на azathioprine/tacrolimus.

MMF и everolimus (започнати 30 до 90 дни след трансплантация) имат сравнима ефикасност за превенция на BOS, но степента на отхвърляне и нежеланите събития може да бъде по-голяма при MMF.

Многоцентрово, рандомизирано проучване, сравняващо de novo MMF с everolimus със забавено начало (започнати 30 до 90 дни след трансплантация) в имуносупресивен режим, базиран на cyclosporine, показва, че няма разлика в тригодишния период без BOS степен 1 между двете рамена[123]. В групата с MMF са отбелязани повече епизоди на доказано с биопсия отхвърляне, левкопения, диария, CMV инфекция и BTE.

Друго рандомизирано открито проучване със 190 пациенти, разделени на групи, получаващи MMF или everolimus, започвати на 28 ден след трансплантацията, комбинирани с cyclosporine и глюкокортикоиди не установява разлика в двегодишната преживяемост без BOS[124]. Поради високата степен на отпадане (най-вече в групата с everolimus), проучването е недостатъчно за откриване на разлика в преживяемостта без BOS. Анализът на протокола показва повишена честота на BOS, доказано от биопсия отхвърляне, CMV-антигенемия и инфекция на долните дихателни пътища в групата с MMF.

1. 3. 3. Mizoribine

Доказано е, че mizoribine инхибира пролиферацията на Т-лимфоцитите чрез изчерпване на гуаниновите рибонуклеотиди като следствие от инхибирането на ензима IMDH. Инхибирането на биосинтезата на гуанинов рибонуклеотид е нов и по-селективен механизъм на инхибиране на Т-клетъчните пролиферативни реакции след активиране на Т-клетките. Използването му не е одобрено в Северна Америка. Той се използва широко в Япония.

1. 3. 4. Leflunomide

Leflunomide е синтетично, произхождащо от изоксазол лекарство, притежаващо както имуносупресивни, така и антивирусни свойства. Той се използва извън показанията (off-label) при установяване на резистентна CMV инфекция или BK (от семейството на полиовирусите) - вирусна нефропатия или при реципиенти на бъбречна трансплантация с хронична дисфункция на алографта. Необходимо е перспективно рандомизирано проучване за използването му при трансплантация. Внимателното му използване при внимателно наблюдение може да доведе до

ликвидиране на BK-вируса или CMV инфекцията. Не може да се препоръча настоящата му употреба като средство от първа линия вместо MMF или sirolimus.

1. 4. Биологични агенти

Биологичните агенти са поликлонални и моноклонални антитела и често се използват при трансплантация за индукционна имуносупресия или лечение на отхвърляне. 3-те антитела, използвани за индукционна терапия, са лимфоцит-изчерпващите агенти: (1) ATG, (2) alemtuzumab и (3) basiliximab, който не е изчерпващ. Исторически подборът на имуносупресори се е основавал единствено на ефикасността им за предотвратяване на отхвърлянето. По настоящем обичайна практика в трансплантационната общност е да се избира индукционна терапия въз основа на съображенията риск-полза за всеки пациент.

1. 4. 1. Поликлонални антитела (антитимуцитни глобулини)

Антитимоцитните глобулини се използват обикновено за индукционна имуносупресия и лечение на остро отхвърляне при органна трансплантация. Тези средства се получават чрез инжектиране на животно (заек или кон) с човешки лимфоидни клетки, след което полученото антитяло се събира и пречиства. Поликлоналните антитела индуцират лизирането на лимфоцитите от комплемента, обратното им поемане от ретикулоендотелиалната система и маскират повърхностните рецептори на лимфоидните клетки. Препаратите включват конски антитимуцитен глобулин (horse antithymocytic globuline, hATG) **(Atgam®)** и заешки антитимуцитни глобулин **(Thymoglobulin®, ATG®).** Въпреки че ATG® е предпочитаният агент, исторически са се използвали препарати, получени от коне. Поликлоналният ATG® е пречистената IgG фракция от серуми от зайци, коне или по-рядко от кози, които са имунизирани с тимоцити или Т-клетъчни линии. Най-широко използваните препарати съдържат конски ATG® (Lymphoglobulin®, Genzyme®) и заешки ATG® (Thymoglobulin®, Genzyme®). ATG® Fresenius съдържа само заешки антитела и се произвежда срещу Jurkat клетъчната линищ, наподобяваща активирани Т-клетки. ATG® Pharmacia (Atgam®) се получава от коне, имунизирани с тимоцити. Въпреки че имат някои общи свойства, тези различни продукти са строго различни лекарства и никога досега не са сравнявани в контролирана обстановка.

Поликлоналната природа на ATG® се отразява в разнообразните му ефекти върху имунната система: (1) Изчерпване на Т-клетките в кръвта и периферните лимфоидни тъкани чрез зависимо от комплемента лизиране, активиране и апоптоза на Т-клетките; (2) модулация на ключови клетъчни повърхностни молекули, които медиират левкоцитни/ендотелни взаимодействия; (3) индукция на апоптоза в В-клетъчни и миеломни клетъчни линии; (4) взаимодействие с функцията на дендритните клетки (dendritic cells, DC); и (5) индукция на Т-регулаторни клетки и NK-Т клетки. Вследствие на това ATG® осигурява многостранна имуномодулация, която е уместно непрекъснато да се изследва в различни клинични условия. Настоящите данни от проучвания предполагат бъдещи приложения за ATG въз основа на наскоро установените имуномодулиращи ефекти. В исторически план обаче, ползата от прилагането на имуносупресивната терапия на базата на ATG, както при органна трансплантация, така и при алотрансплантация на стволови клетки, е противоречива. В ранната ера на органната трансплантация и алотрансплантация на стволови клетки, имуносупресивните възможности са били ограничени до използването на кортикостероиди, azathioprine и methotrexate. Клиничното използване на ATG® започва през 70-те години на миналия век с противоречиви данни относно неговата ефективност, производство и по-специално стандартизация на производството. Голям напредък в имуносупресивната терапия бе постигнат с въвеждането на cyclosporine A в началото на 80-те години. Резултатите от органната трансплантация и алотрансплантацията на стволови клетки бяха значително подобрени и ентусиазмът към ATG® като цяло намаля. Появата на режими за кондициониране с

намалена интензивност в алотрансплантацията на стволови клетки, нарастващата употреба на органи с висок риск от забавена функция при органната трансплантация и откриването на различни нови механизми на действие за ATG® с по-добро познаване на дозировката, профила на безопасност и толерантността, поднови интереса към употребата на поликлонални антитела. Центровете, извършващи органна трансплантация и алотрансплантация на стволови клетки сега са изправени пред предизвикателството как да определят нови имуносупресивни стратегии, включващи ATG®, които биха оптимизирали резултата от трансплантацията. Необходими са проспективни и рандомизирани проучвания, оценяващи ползите от ATG®, тъй като много доказателства предполагат, че използването на ATG® като част от имуносупресиращия терапевтичен армаментариум може да помогне да се намали честотата и тежестта на клинично значимото клетъчно отхвърляне при органна трасплантация и болестта на графта срещу реципиента при алотрасплантацията на стволови клетки.

Ефикасността и безопасността на ATG-Fresenius S® (ATG-F), дадени като единична доза от 5 или 9 mg/kg, са сравнени с плацебо в рандомизирано проучване с 223 реципиенти на белодробна трансплантация. Основната крайна цел е било нивото на смъртност, загуба на графта, остро отхвърляне и загуба при проследяване на 12 месеца след трансплантацията. Междинният анализ установява, че по-ниската доза ATG-F не е ефикасна, участието на пациентите в тази група е преустановено. На 12 месец степента на недостатъчност на ефикасността не се различава между дозата от 9 mg/kg ATG-F и плацебо (40 срещу 37%). Освен това ATG-F не е свързан със значително намаляване на ACR, загубата на графта или смъртта в сравнение с плацебо. Следователно, не се препоръчва индукционна терапия с единична доза от 5 или 9 mg/kg ATG-F.

Типичният режим за заешки ATG® (Thymoglobulin®) е 1,5 mg/kg, приложен интравенозно през първия ден и след това две или три допълнителни дози, разделени през 24 часа. Първоначалната доза се влива в продължение на най-малко шест часа през вена с голям поток. Последващите дози се прилагат в продължение на най-малко четири часа. Като цяло се изследват видовете лимфоцити (CD3 >5%), за да се определи дали да се прилагат следващите дневни дози. Типичният режим за прилагане на конски ATG® (Atgam®) е интравенозно приложение от 5 до 15 mg/kg на ден през първите 1 до 14 дни след трансплантация на белия дроб.

Много пациенти получават остра реакция на треска, ригор, миалгии, обрив и тахикардия при първоначалното приложение. Премедикация с глюкокортикоиди (напр. methylprednisolone 125 mg венозно), антихистамини (напр. diphenhydramine 50 mg перорално или венозно) и антипиретици (напр. acetainophen 1 g перорално) един час преди инфузията може да предотврати или намали свързаните с инфузията симптоми.

В допълнение към симптомите, свързани с инфузията, терапията с антитимоцитни глобулини се свързва и с левкопения, тромбоцитопения, имунокомплекс-медииран гломерулонефрит и рядко - серумна болест.

С въвеждането на IL-2R антагонистите, малко центрове продължават да използват антитимоцитни глобулинови препарати за индукция.

Повечето схеми на приложение на ATG® включват 5-7 дни интравенозно приложение на тимоглобулин за индукционна имуносупресия или лечение на кортикостероид-резистентно отхвърляне или антитяло-медиирано отхвърляне[36]. Когато ATG® е използван за индукционна имуносупресия и в последствие се налага да се приложи отново поради реакция на отхвърляне, използва се ATG®, различен от използвания за индукция поради риск от анафилактична реакция - напр. ако е използван заешки за индукцията, за лечение ще се използва конски. По същата причина никога не се прилага ATG® повече от веднъж. В този случай за лечение на реакция на отхвърляне се прилага Campath® или кортикостероид във висока доза - пр. prednisolone 500 mg i.v. за 3 дни, последвано от намаление на дозата - 100 mg за 3 дни, 50 mg за 3 дни, 25 mg за 3 дни.

1.4.2. Мише моноклонално анти - CD3 антитяло (muromonab-CD3)

Muromonab-CD3 (OKT3) е мише моноклонално антитяло, което се използва като индукционен агент за предотвратяване на остро отхвърляне на белодробна трансплантация от 80-те години на XX век. Въпреки това, в момента то не се използва като индукционна терапия при белодробна трансплантация поради тежките токсичности, свързани с това лекарство и не се предлага в Съединените щати или Европа.

Muromonab-CD3 (OKT3) е клонинг на имуноглобулин 2A, насочено към CD3 частта на Т-клетъчния рецептор. То блокира функцията на Т-клетките и има ограничени реакции с други тъкани или клетки. Това средство се използва за индукция и при остро отхвърляне (за първично лечение или резистентно на стероиди). Скоро след прилагане на muromonab-CD3, Т-клетките изчезват от кръвообращението в резултат на опсонизацията им и последващото им отстраняване от ретикулоендотелната система.

Това значително изчерпване на Т-клетките парадоксално активира голям брой нови Т-клетки, които след това освобождават огромни количества цитокини. Това активиране води до масивен синдром на освобождаване на цитокини от първата доза, изявяващ се с треска, хиперпирексия, гадене, повръщане, диария, а в някои тежки случаи - хемодинамична нестабилност. Други странични ефекти, свързани с OKT3, включват белодробен оток при пациенти, които са претоварени с течност по време на приложението и асептичен менингит, който се наблюдава при 3 до 5% от пациентите, получаващи OKT3 . Други странични ефекти включват леко повишаване на систолното налягане на белодробната артерия, леко намаляване на оксигенацията и пирексия, които се самоограничават, лесно се лекуват и отзвучават в рамките на 12 часа.

1.4.3. Човешко моноклонално анти-CD52 антитяло (alemtuzumab)

Alemtuzumab (Campath-1H®; Lemtrada®) човешко моноклонално антитяло, насочено срещу CD52, представлява лимфоцит-изчерпващо средство, което в момента се оценява като индукционен агент при органна трансплантация. Alemtuzumab е използван извън показанията (off-label) в проучвания за органна трансплантации. CD52, 25-29-kd мембранен протеин се намира върху всички B- и Т-клетки и повечето Mac и NK-клетките. Alemtuzumab има мощни изчерпващи свойства и благоприятен икономически профил в сравнение с другите индукционни агенти. Резултатите от лечението са бързо и ефективно изчерпване на лимфоидните клетки, като връщането им към нивата преди трансплантацията може да отнеме няколко месеца. Alemtuzumab (Campath-1H®) е хуманизиран препарат от моноклонални антитела на плъх, насочен към CD52 антигена, присъстващ в почти всички лимфоцити (както Т, така и B-клетките). Alemtuzumab води до изчерпване на Т-клетките чрез медиирана от комплемента и директна клетъчна цитотоксичност. Alemtuzumab се използва за лечение на ревматоиден артрит, лимфоидни злокачествени болести, болест на присадката срещу гостоприемника при трансплантация на хематопоетични стволови клетки. За първи път е използван като индукционен агент при органна трансплантация през 1998 г. и е използван като индукционен агент при приблизително 6% от белодробните трансплантации, извършени през 2015 г.. От септември 2012 г. alemtuzumab вече не се предлага в търговската мрежа в САЩ и Европа, но от производителя е създадена ограничена програма за разпространение, за да се даде достъп на подходящи пациенти. Обичайната доза на alemtuzumab за индуциране на имуносупресия е 30 mg, инфузирана в продължение на два часа[133]. Подобно на OKT3, alemtuzumab може да предизвика синдром на освобождаване на цитокини с първата доза, характеризиращ се с висока температура и в по-тежки случаи, с хипотония, хипоксемия и тежка органна дисфункция. Тази реакция е по-скромна от наблюдаваната при OKT3 и може да бъде ефективно предотвратена или облекчена чрез превантивно прилагане на methylprednisolone 15 mg/kg венозно, diphenhydramine 50 mg перорално или интравенозно и acetaminophen 500 до 1000 mg перорално 30 минути преди започване на инфузия на alemtuzumab.

Лимфопенията, която е резултат от alemtuzumab, е дълбока и дълготрайна. Нивата на Т-клетките (както CD4, така и CD8) могат да останат значително потиснати за период от три години. Тъй като целевият CD52 антиген също присъства в В клетките, alemtuzumab също води до В-клетъчна лимфопения, макар и с по-кратък период от време, обикновено около три месеца. След свързване с антигена, alemtuzumab индуцира клетъчния лизис и причинява значително и продължително изчерпване, като възстановяването на В- клетките настъпва в рамките на 3-6 месеца, а възстановяването на Т-клетки - след повече от 12 месеца. Това изразено и продължително изчерпване на лимфоцитите, предизвикано от alemtuzumab позволява поддържащата имуносупресия да се проведе с по-ниски дози на лекарствените продукти, както и включване на антипролиферативните агенти при навършване на първата година от трансплантацията[42]. Стойността на индукционната терапия при белодробна трансплантация е противоречива. Според ISHLT само около 50% от пациентите, трансплантирани през последните 10 години, са получили индукционна терапия. Индукционната терапия с alemtuzumab, последвана от намалена поддържаща имуносупресия, е свързана с по-добра бъбречна функция в сравнение с липсата на индукция и ATG. По данни на Benazzo et al. преживяемостта, както и свободният от ACR и хронична дисфункция на белодробния алографт (chronic lung alograft dysfunction, CLAD) период са сравними между alemtuzumab и ATG®. В голямо проучване с 547 реципиенти на органна трансплантация е наблюдавано, че използването на alemtuzumab за индукция или лечение на остро отхвърляне е независим рисков фактор за опортюнистична инфекция. Съобщава се за дифузен алвеоларен кръвоизлив с употребата на alemtuzumab.

Странични ефекти на Campath®:

- с честота над 10% - мускулни спазми (86%), треска (85%), неутропения (85%), анемия (80%), тромбоцитопения (72%), гадене (54%), повръщане (41%), обрив (40%), умора (34%), задух (26%), кашлица (25%), главоболие (24%), сърбеж (24%), сепсис (24%), скелетни болки (24%), диария (22%), анорексия (20%) %), прекомерно изпотяване (19%), пневмония (16%), дистезии (15%), стоматит (14%), астения (13%), оток (13%), замаяност (12%), коремна болка (11%), Херпес симплекс (11%), хипертония (11%), миалгии (11%), супревентрикуларна тахикардия (11%) ;
- с честота под 10% - болки в гърдите/гърба (10%), диспепсия (10%), безсъние (10%), бронхоспазъм (9%), запек (9%), депресия (7%), епистаксис (7%), монилиаза (8%), панцитопения (5%), сомнолентност (5%) .

Странични ефекти на Lemtrada®:

- с честота над 10% - инфузионни реакции, всички (92%), инфекции, всички (71%), обрив (53%), главоболие (52%), пирексия (29%), назофарингит (25%), гадене (21%), инфекция на пикочните пътища (19%), умора (18%), безсъние (16%), инфекция на горните дихателни пътища (16%), херпес вирусна инфекция (16%), уртикария (16%), сърбеж (14%), нарушения на щитовидната жлеза (13%), гъбична инфекция (13%), артралгия (12%), болка в крайниците (12%), болки в гърба (12%), диария (12%), синуит (11%), орофарингеална болка (11%)
- с честота под 10% - парестезия (10%), замаяност (10%), коремна болка (10%), зачервяване (10%), кашлица (9%), втрисане (9%), вкусови нарушения (8%), грип (8%), дерматит (8%), диспепсия (8%), кръв в урината (8%), задух (8%), тахикардия (8%), тревожност (7%), мускулна слабост (7%).

1.4.4. Моноклонално анти-CD25 антитяло

1.4.4.1. Basiliximab

1.4.4.2. Daclixumab

Basiliximab (Simulect®) и daclizumab (Zenapax®) са химерни препарати от миши/човешки моноклонални антитела, които са специфични и се свързват с висок афинитет към α-субединицата на рецептора на IL-2 (IL-2R, CD25) върху активирани Т-клетки. По този начин тези средства инхибират IL-2 медиираната пролиферация и диференциация на Т-клетките, но не ги изчерпват. Basiliximab съдържа по-голяма част от миши антитела от daclizumab и също така има по-кратък полуживот и по-ниско насищане на рецепторите от daclizumab. Според регистъра на ISHLT, индукционната терапия с IL-2R-антагонист е била използвана при 61% от белодробните трансплантации, извършени от януари до юни 2015 г. Basiliximab се прилага интраоперативно или веднага след белодробната трансплантация и отново на четвъртия следтрансплантационен ден. Дозата за възрастни и деца с тегло над 35 kg е 20 mg, инфузира се интравенозно в продължение на 20 до 30 минути. Като хуманизиран, basiliximab обикновено се понася добре и не причинява синдром на освобождаване на цитокини, типичен за muromonab-CD3 и alemtuzumab. Има редки съобщения за тежък, некардиогенен белодробен оток, свързан временно с използването на индулираща терапия с базиликсимаб при получатели на бъбречна трансплантация. Daclizumab не се предлага в търговската мрежа и по този начин не се използва за белодробна трансплантация.

1.4.5. Анти-CD20 антитела

Rituximab (анти-CD20 моноклонално антитяло) елиминира повечето В-клетки и е одобрен за лечение на рефрактерни неходжкинови В-клетъчни лимфоми, включително някои посттрансплантационни лимфопролиферативни заболявания при реципиенти на органна трансплантация. Rituximab се използва извън показанията (off-label) в комбинация с поддържащи имуносупресивни лекарства, плазмафереза и интравенозен имунен глобулин за потискане на вредните реакции от алоантитела при трансплантирани реципиенти. Въпреки че плазмоцитите обикновено са CD20 отрицателни, много от тях са с кратък живот и изискват замяна от CD20-положителни предшественици. По този начин, изчерпването на CD20-позитивните клетки намалява някои реакции, причинени от антитела. CD20-позитивните В-клетки могат да действат като вторични антиген-представящи клетки, което повишава възможността rituximab да намали Т-клетъчния отговор.

Състоянията извън показанията (off-label), при които се прилага rituximab, включват лечение на медиирано от антитела отхвърляне и евентуално тежко Т-клетъчно отхвърляне и потискане на предварително образувано алоантитело преди трансплантацията. Необходими са контролирани проучвания за доказване на неговата ефективност.

1.5. LEA29Y

LEA29Y е второ поколение цитотоксичен-Т-лимфоцит свързан антиген 4 (cytotoxic-T-lymphocyte–associated antigen 4, CTLA-4) имунен глобулин, който е слят протеин, комбиниращ CTLA-4 (ангажиращ CD80 и CD86) с Fc частта на имуноглобулин G. Проучването LEA29Y въвежда концепцията за дългосрочна употреба на неизчерпващи протеинови имуносупресивни средства за намаляване на зависимостта от токсичните имуносупресивни лекарства с малки молекули.

Лекарствени взаимодействия при по-често използваните имуносупресори

Лекарствени продукти, покачващи серумните нива на Cyclospotin,Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus	
Азолови антимикотични лекарствени продукти	Itraconazole Fluconazole Ketoconazole Voriconazole Posaconazole
Макролидни антибиотици	Всички
Недихидрипиридинови блокери на калциевите канали	Diltiazem Nifedipine Nicardipine Verapamil
Флуороквинолонови антибиотици	Ciprofloxacin
HIV – протеазни инхибитори	Atazanavir Nelfinavir Saquinavir
Антиаритмични лекарствени продукти	Amiodaron
Гастроинтестинални лекарствени продукти	Metoclopramid
Алопуринол	
Хепатит Ц директно действащи вирусни режими	Ombitasvir Paritaprevir Ritonavir С или без dasabuvir
Други	Сок от грейпфрут Грейпфрут (съдържащите се в тях фуранокумарини)
Лекарствени продукти, намаляващи серумните нива на Cyclospotin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus	
Противотуберкулозни лекарствени продукти	Rifamycins(rifabutin, rifampin, rifapentine)
Антибиотици	Nafcillin
Антиепилептични лекарствени продукти	Phenytoin Phenobarbital Carbamazepine, Fosphenytoin Primidone
Гастроинтестинални лекарствени продукти	Ostreotid
Нестероидни антиандрогенни лекарствени продукти	Enzalutamid
Антиретровирусни лекарствени продукти	Efavirenz Nevirapine
Други	St.John’s wort (жълт кантарион)
Лекарствени продукти със синергичен хиперкалииемичен ефект при комбинация с CNI	
Антихипертензивни лекарствени продукти	ACE inhibitors ARBs
Диуретични лекарствени продукти	Amiloride Spironolactone Triamterene
Сулфонамиди	Trimethoprim Trimethoprim-sulfamethoxazole

Лекарствени продукти със синергична нефротоксичност при комбинация с CNI	
Аминоглюкозидни антибиотици	
Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти	
Антимикотични лекарствени продукти	Amphoteracin B
Противовирусни лекарствени продукти	Foscarnet
Лекарствени продукти със синергичен миелосупресивен ефект при комбинация с CNI	
Противовирусни лекарствени продукти	Valganciclovir Ganciclovir
Сулфонамиди	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Лекарствени продукти ,чиято концентрация се покачва прикомбинация с CNI	
Статини (риск от миотоксичност)	Lovastatin Simvastatin Atorvastatin Pitavastatin Rosuvastatin
Колхицин	
Инхибитори на холестероловата абсорбция	Ezetimibe
Лекарствени продукти, покачващи серумните нива на Mycophenolate mofetil	
Противовирусни лекарствени продукти	Acyclovir Valcyclovir
Урикозурични лекарствени продукти	Probenecid
Лекарствени продукти, намаляващи серумните нива на Mycophenolate mofetil	
Минерални добавки	Магнезии Калции Желязо
Фосфорсвързващи лекарствени продукти	Sevelamer
Секвестранти на жлъчните киселини	Cholestyramin
Инхибитори на протонната помпа (важи в по-малка степен за EC-MFS)	Pantoprazol Lansoprazol
Противотуберкулозни лекарствени продукти	Rifampin

Имуносупресията може да се осъществи по три начина - с индукция, без индукция (стандартна терапия) и комбиниран подход от стандартна терапия и екстракорпорална фотофореза (extracorporeal photophoresis, ECP).

Имуносупресивните режими се използват за намаляване на степента на отхвърляне и макар протоколите да варират от център до център, конвенционалната поддържаща терапия се състои от тройна лекарствена терапия с калциневринов инхибитор (cyclosporine или tacrolimus),

антипролиферативни агенти (azathioprine), mycophenolate, sirolimus, everolimus) и кортикостероиди. Приблизително половината от центровете за белодробна трансплантация също използват индукционна терапия с поликлонални антитела (hATG или rATG), антагонисти на рецептора на IL-2 (IL2RAs) (daclizumab или basiliximab) или моноклоналното антитяло срещу CD52-левкоцити alemtuzumab.

2. Индукционна терапия

Индукционната терапия е интензивна имуносупресивна терапия, прилагана периоперативно за намаляване на риска от остро отхвърляне и също така служи за забавяне на започването на стандартната поддържаща имуносупресия. Целта е да се отложи приложението на калциневрин инхибитори поради техния нефротоксичен ефект.

Имуносупресивните лекарствени продукти при индукционната терапия (поликлонални антитела (hATG или rATG)), антагонисти на рецептора на IL-2 (IL2RAs) (daclizumab или basiliximab) или моноклоналното антитяло срещу CD52-левкоцити (alemtuzumab) са насочени главно към Т-лимфоцитите, които се считат за ефекторни клетки при клетъчно-медиирано отхвърляне.

Лекарства за индуцираща имуносупресивна терапия след белодробна трансплантация					
Лекарства	Механизъм на действие	Препоръчителна доза	Мониторинг	Странични реакции	Коментари
Alemtuzumab	Моноклонално атитяло от плъх, насочено срещу Т иВ клетки, причинявайки изчерпване на тези лимфоцити	Протоколите(дозата и времето на приложение) варират в зависимост от институцията. Дозата от 30 mg i.v.се вливат интраоперативно в продължение на 2 часа.	Лимфоцитните подмножества	Лимфопения Т клетките могат да останат в намалени количества до 3 години. В клетките могат да бъдат депресирани в продължение на няколко месеца. Синдром на освобождаване на цитокини,но по-лек в сравнение с муромонаб	Изтеглен от европейския пазарИзползва се off label.Ограничен опит в индукционната терапия."стандарт"в АКН при болни с IPF . Не се прилага при болни с CF колонизирани с Burkholderia cepacia и/или Mycobacterium abscessus
Anti-thimocite globulin	Поликлонално антитяло, което причинява изчерпване на Т лим	Протоколите варират в зависимост от институция. 1.Thymoglobulin (Sanofi) - от заешки прои	Лимфоцитните подмножества	Лимфопения Тромбоцитопения. Серумна болест.	Премедикация 1 час преди инфузията с: 1.Антихистамини(diphenhydramin 50 mg i.v. или p.o.

	фоцитит.	зход.Доза 1.5mg /kg за 6 часа, по следвана от две или три дози в р амките на 24 ча са. 2. Atgam (Pfizer) - от конски пр оизход. Доза 7.5 -15 mg/kg/d в тр и до пет послед ователни дни сл ед тланспланто цията.		Гломерулоне фрит. Инфузионни реакции Синдром на о свобождаван е на цитокин и	2.Кортикостероиди (methylprednisolon 125 mg i.v.) 3.Антипиретици (acet aminophen 1.0 p.o) При налагаща се повт орна употреба при от хвърляне на алографт а след вече проведена индукция се заменя конски със заешки ил и обратното поради в исокият риск от тежк и анафилактични реа кции
Лекарства	Механизъм на действие	Препоръчителн а доза	Мониторинг	Странични р еакции	Коментари
Basiliximab	Химерно мо ноклонално антитяло(25 % мишка,75 % антитяло производно на човешко а нтитяло). То се свързва с висок афини тет към CD2 5върху Т ли мхоцити-те, за да инхиби ра IL-2 меди ирана- та пр олиферация на Т клеткит е	20 mg в деня на трансплантация та и отново в де ня следтранспла нтацията	Не се налаг а	Нисък проце нт на странич ни прояви. Рядко алерги я, синдром на освобождава не на цитоки ни	Най-често използван индукционен лекарст вен продукт
Daclizumab	Химерно мо ноклонално а н т и т я л о (10% мишка ,90% от чове шко произво дно антитя ло).Свързва се с висок афинитет къ м CD25 вър	1mg/kg в деня н а трансплантац ията. След това на всеки две сед мици за общо 5 дози.	Не се налаг а	Нисък проце нт на странич ни прояви. Рядко алерги я, синдром на освобождава не на цитоки ни	Изтеглен от САЩ и д руги пазари.

	ху Т лимфоцитите, за да инхибира IL2 медиираната пролиферация на Т лимфоцитите				
Лекарства	Механизъм на действие	Препоръчителна доза	Мониторинг	Странични реакции	Коментари
Muromonab-CD3(OKT3)	Мише монок лонално ант итяло, което се свързва с Тклетъчния рецептор -CD3коплекс,п ричинявайки изчерпване на Т лимфоц итите	2.5mg/d при пац иенти с тегло п од 80 кги 5 mg/d при пациенти с тегло равно ил и повече от 80 к г. Дадени за 7 до 1 4 дни след тран сплантацията	Лимфоцит ни подмног ества	Цитокинова освобождава ща "буря"(тр еска,повръща не,диария,фл ъш,хемодина мичнанестаб илност,белод робен оток)	Изтеглен от САЩ и д руги пазари. Премедикация 1.Кортикостероиди-methylprednisolon 125 mg i.v. 2.Антихистамини-diphenhydramin 50mg i.v. или p.o. 3.Антипиретици-acetaminophen 1.0 p.o Пациентите развиват неутрализиращи анти тела към OKT3,огран ичавайки продължите лната употреба и нал агайки използването на алтернативно лека рство, ако е необходи мо бъдещо увеличава не на имуносупресия та.

References:

1. Bhorade SM, Stern E.Immunosuppression for lung transplantation.Proc Am Thorac Soc 2009; 6:47

2. Korom S, et al.Immunosupressive therapy in lung transplantation; state of the art.Eur J Cartiothorac Surg 2009 ;35:1045

3. Floreth T, Bhorade SM. Current trends in immunosuppression for lung transplantation. Semin Respir Crit Care Med 2010 ; 31:172

Индукционната терапия след белодробна трансплантация се практикува в приблизително половината от центровете за трансплантация по целия свят. Тя може да намали и забави епизодите на остро отхвърляне и също така може данамали честотата на хронично отхвърляне. За съжаление не съществуват големи проспективни рандомизирани плацебо-контролирани проучвания, които да потвърдят ползите от индукционната терапия в сравнение с конвенционалната имуносупресия и да сравнят различните средства. Настоящите данни показват, че индукционната терапия може да бъде свързана с по-добри резултати, въпреки че съществуват противоречия. В АКН индукционната имуносупресия се използва почти рутинно като стандартен подход.

При индукционната имуносупресия се използва комбинация от 3 лекарствени продукта:

2. 1. Alemtuzumab (Campath®, Lemtrada®): хуманизирано моноклонално антитяло, насочено към CD52, което се използва като индукционен агент. CD52 антигенът се намира в Т- и В-лимфоцитите, както и в NK-клетките, моноцитите (Мо) и Мас. След свързване с антигена, alemtuzumab индуцира клетъчния лизис и причинява значително и продължително изчерпване, като възстановяването на В- клетките настъпва в рамките на 3-6 месеца, а възстановяването на Т- клетки - след повече от 12 месеца. Това изразено и продължително изчерпване на лимфоцитите, предизвикано от alemtuzumab позволява поддържащата имуносупресия да се проведе с по-ниски дози на лекарствените продукти, както и включване на антипролиферативните агенти при навършване на първата година от трансплантацията.

В АКН Campath® се прилага в доза 0,4 - 0,5 mg/kg телесно тегло. При пациенти с тегло над 70 kg се прилага в доза 30 mg венозно. Започва се от втория час след трансплантацията. Прилага се еднократно[12]. При пациенти, от които са изолирани преди трансланатцията от БАЛ B. cenocepacia и/или Mycobacterium abscessus complex не се провежда индукционна имуносупресивна терапия, а само стандартна. Обикновено това са пациенти с кистична фиброза. В този случай се провежда стандартна имуносупресивна терапия или индукционна с ATG®. Той се прилага само при налични противопоказания за приложение на alemtuzumab. Инжектира се в пет последователни дни в доза 2 mg/kg[12,148]. Стандартно поведение в АКН е индукцията с alemtuzomab при трансплантация на пациенти с идиопатична белодробна фиброза и ХОББ, пулмонална хипертония. Alemtuzomab може да се приложи непосредствено преди трансплантацията на болни с висок процент PRA. При тези пациенти, отново преди трансплантацията може да се приложи имуноабсорбция или плазмафереза с или без последваща екракорпорална фотофереза (ECP).

Протокол за индукционна терапия на АКН – Виена:

> Всички пациенти с КФ или идиопатична пулмонална хипертония трябва да получат индукционна терапия с ATG или Alemtuzumab (MabCampath)!
> (КФ - пациентите са с висока честота на ACR. При пациентите с идиопатична пулмонална хипертония целта е редуциране на нивото на CNI и зазапазване на бъбречната функция).

- ATG-Merieux: 2.0 mg/kg в дни 0, 1, 2, 3, 4

  (в рамките на 4 часа след реперфузията на ден 0 до ден 4. Ежедневно проследяване на кръвната картина, ако лимфоцитите са < 1% се спира, при тромбоцитопения < 40,0 G/l се прави пауза на ATG).
  Внимание: в случай на постранслантационен съпорт с екстракорпорална мембранна оксигенация или всяко усложнение с кървене НЕ се прилага ATG (риск от удължаване на кървенето!!!).

- Campath (Alemtuzumab) CD52 антитяло:

  Еднократна доза 30 mg Campath® след постъпване в отделението за интензивни грижи (0,4 - 0,5 mg/kg).

Дозата на Prograf® се редуцира (-40 % от стандартното таргентно ниво), при комбинация със стероиди (-30 % от сдантартната доза). Не се прилага MMF през първата посттрансплантационна година (риск от тежка левкопения).

2 .2. Tacrolimus (Prograf®)

В АКН tacrolimus се прилага в доза 0,9 mg/24 часа венозно, началното целево ниво е 8-10 ng/ml. Дневна доза в последствие, давана през устата е 9-0-9 mg до достигане на целево ниво от 15-18 ng/ml, което да се поддържа през първите 3 месеца. През следващите 3 месеца целевото ниво е 12-15 ng/ml, след това - 9-12 ng/ml за 3 месеца, после - 6-9 ng/ml. Дозата на tacrolimus се понижава/повишава с 20% в зависимост от изследваното ниво в серума. През първата седмица след трансплантацията нивото на tacrolimus се изследва 3 пъти седмично, а след това - два пъти седмично. След дехоспитализацията - при всеки контролен преглед. След венозния tacrolimus се продължава с перорална форма, като има такива, с удължено действие, позволявщи еднократен дневен прием.

Съществува протокол на АКН – Виена, според който поддържащата имуносупресия може да се продължи с по-ниска доза tacrolimus, но в комбинация с инхибитор на mTOR - everolimus (Certikan®). (АКН). Той представлява серин/треонин-специфична протеин киназа, спадаща към семейството на фосфоинозитол-3 киназите (phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)). mTOR регулира метаболизма, растежа и пролиферацията на клетките. АКН използва Certican® в рамките на клинично проучване в доза 0.75 mg два пъти дневно. Комбинацията е с tacrolimus (Envarsus®) 0.75 mg таблетки с удължено действие еднократно дневно/двукратно дневно в доза според серумното ниво. Изследват се нивата на двата лекарствени продукта в серума на пациента - сумата от нивата на двата лекарствени продукта не трябва да надвишава 6-8 ng/ml. При надвишаване на това ниво, дозата на лекарствените продукти се намалява с 20%. Everolimus® се прилага и в случай на бъбречно увреждане от употребата на tacrolimus. В този случай дозата на tacrolimus се намалява и се включва инхибитор на mTOR, като се следи сумата от серумните им нива да не надвишава 6-8 ng/ml. Наличието на протеинурия е противопоказание за вклюване на инхибитор на mTOR .

Чести нежелани реакции, свързани с употребата на Everolimus® (честота над 30%), са болки в устата, мукозит, стоматит или езофагит, инфекция, обрив, сърбеж или суха кожа, умора, диария, подуване или оток, болки в стомаха или спазми, гадене, повръщане или разстроен стомах, повишена температура, слабост или астения, главоболие, нарушения в кръвните изследвания, включващи хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипергликемия, хипокалциемия, хипофосфатемия, ниско кръвно ниво, проблеми с черния дроб, повишени чернодробни ензими, проблеми с бъбреците или повишен серумен креатинин. По-рядко срещани (честота 10-29%) странични ефекти при пациенти, получаващи Everolimus® са кашлица, липса на апетит, диспнея, хипертония, проблеми с кървенето, артралгии и миалгии.

При някои пациенти след операцията може да се развие преходна гастропареза като страничен ефект от анестезията. Тя се преодолява чрез прокинетична терапия - metoclopramide (Cerucal®, Degan®) и макролиди, най-често erythromycin. Макролидите имат прокинетично действие. Те, обаче имат синергично действие с tacrolimus, което налага намаляване на дозата му.

2. 3. Кортикостероид: Methylprednisolon се прилага в доза 125 mg венозно на 8, 16 и 24 час от приемането в интензивно отделение след операцията. В последствие се заменя с prednisolon (Solu-Dacortin®) 90 mg i.v. веднъж дневно. Принципно стартовата доза на преднизолон е 1 mg/kg тегло, като постепенно се намалява - 0,5 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,1 mg/kg, като при дехоспитализацията

се стига до доза 25 mg орално, която се намалява с 5 mg през 3 месеца. При достигане на доза 10 mg, същата се запазва до края на първата година. След това се намалява постепенно, като пациентите остават през втората и третата година на 5 mg. Задължително се включва гастропротектор - pantoprazol (Controloc®) 20 mg веднъж дневно. След третата година пациентите остават на доза 5 mg prednisolon до края на живота.

Схема с дозите на Prednisolon прилагана в АКН Виена		
	Без индукция	Индукция с Alemtuzumab
1- 3месец	0,3 mg/kg	0,2mg/kg
4- 6 месец	0,2 mg/kg	0,15mg/kg
6-12 месец	0,15 mg/kg (10mg дневно)	0,1mg/kg
След 12 месец	5 mg дневно	

3. Стандартна терапия

Стандартната имуносупресивна терапия на пациентите с белодробна трансплантация се провежда с 3 лекарствени продукта - MMF (CellCept®), tacrolimus и кортикостероиди.

3. 1. Mycophenolate mofetil (MMF, CellCept®)

Дозите варират от 1-1,5-2 g i.v. или перорално два пъти дневно. Основните неблагоприятни ефекти на mycophenolate са левкопения, тромбоцитопения и стомашно-чревни смущения (диария, коремна болка, гадене, повръщане). В проспективно рандомизирано проучване с 81 реципиенти на белодробна трансплантация, сравняващо azathioprine с mycophenolate в комбинация с cyclosporine и кортикостероид, не са наблюдавани разлики по отношение на доказана чрез биопсия или клинично изявена реакция на отхвърляне, преживяемост, инфекции или нежелани лекарствени събития за 6-месечен период. Проспективно рандомизирано многоцентрово проучване, включващо 315 реципиента на белодробна трансплантация, също не показва разлика между azathioprine и mycophenolate в комбинация с cyclosporine и кортикостероид в резултатите по отношение на острото отхвърляне, развитието на BOS и преживяемостта на 3-тата година, но по-голям процент от пациентите са преустановили употребата на azathioprine в сравнение с mycophenolate (59,6% срещу 46,5%) [122]. В АКН CellCept® 1000 mg се прилага в доза 1-0-1, т.е. два пъти дневно.

3.2. Tacrolimus - прилага се като при индукционната терапия

3.3. Кортикостероид - прилага се като при индукционната терапия

4. Комбинарана терапия от стандартната имуносупресия и ECP

Комбинираната терпия от стандартна имуносупресия и ECP е обект на клинични проучвания и не се прилага рутинно навсякъде. Чрез ECP се намалява нивото на антитела в серума на реципиента, с което се намалява риска от отхвърляне. Започва се на първия или втория ден след трансплантацията, още в интензивното, при условие, че няма кървене, в началото се провежда в два последователни дни всяка седмица за 3 седмици, след това се прилага в два последователни дни веднъж на всяка втора седмица за 3 месеца. При пациенти с персистиращи прояви на хронично отхвърляне (CLAD) и лабораторни данни за повишени нива на донор-специфични антитела (donor spcific antibodies, DSA) ECP се прилага по същата схема - два последователни

дни през седмица за 3 месеца. Ако след този период няма понижение на DSA или се констатира влошаване на белодробната функция, ECP се спира. При подобрение (понижение на DSA или на белодробната функция) ECP може да се продължи като профилактична терапия по същата схема, но се прилага през месец или през 6 седмици. На този етап в АКН ECP се прилага в проучване при трансплантирани пациенти с ХОББ. Целта е очистване от DSA и белодробни специфични антигени (lung-specififc antigens, LSA). DSA са насочени срещу HLA и стоят в основата на BOS - хронична реакция на отхвърляне.
ECP е разработена първоначално за лечение на кожен Т-клетъчен лимфом, използвана е и при различни болестни състояния, включително трансплантация на органи. Процесът включва левкофереза, последвана от инкубация на изолираните клетки с 8-метоксипсорален (8-MOP) и последващо активиране на 8-MOP с ултравиолетово лъчи А. След това тези клетки се реинфузират в пациента. 8-MOP активирането причинява образуване на кръстосани връзки в ДНК и апоптоза на клетките. Реинфузията на тези апоптотични клетки генерира Т-регулаторни клетки (T-reg) и увеличава производството на IL-10 и TGF-β. Точните механизми, чрез които се произвеждат тези имуномодулиращи ефекти, не са добре проучени. Понастоящем клиничните проучвания, оценяващи ефикасността на ECP при реципиенти на белодробна трансплантация, са ограничени до едноцентрови ретроспективни изследвания, проведени при пациенти с понижена белодробна функция. Досега не са правени проучвания за оценка на профилактичния ефект на ECP върху развитието на BOS чрез започването ѝ веднага след трансплантацията.

Странични реакции

ECP е безопасна, добре толерирана от пациентите процедура. Известните странични реакции включват преходна хипотония, тахикардия, нискостепенна анемия, тромбоцитопения.
Абсолютните и относителните противопоказания за провеждане на ECP включват чувствителност към псоралени, бременност, анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения, незадоволителна сърдечна функция, анемия, фоточувствителни нарушения, афакия.

Стандартната имуносупресия се провежда по посочената по-горе схема, успоредно с ECP.

При пациенти с хронично отхвърляне, както и при такива с антитяло медиирано отхвърляне (antibody mediated rejection, AMR) ECP се прилага за 3 месеца по същата схема - в два последователни дни на всеки две седмици, последвано от 3 месеца профилакточна терапия, провеждана през месец при условие, че белодробната функция е стабилна и не се констатира влошаване. В случай на AMR ECP може да се предшества от 6 до 15 цикъла имуносорбция. Имуносорбцията се провежда в 3 (4) последователни дни, след това всеки втори ден - 10 цикъла. Следи се нивото на С-реактивния протеин (C-reactive protein, CRP). Ако е ниско - може да се направят още 5 цикъла. ECP не се прилага при пациенти с анемия, хипотония, риск от кървене, труден периферен венозен достъп. В последния слуай може да се постави титаниев port-a-cath, за да се провежда ECP. При (остро) отхвърляне и противопоказания за имуносорбция (инфекция, риск от кървене) се прилага ATG®. Той се прилага в доза 2 mg/kg за 5 дни, изследва се нивото на DSA, след което може да се приложи имуносорбция и ако се наложи - и ECP. Пациенти с нарушения в хемостазата не са подходящи за индукция с ATG® заради взаимодействие на лекарствения продукт с тромбоцитите, водещо до развитие на тромбоцитопения - риск от кървене При високи нива на DSA няма ефект приложението на високи дози кортикостероиди, тъй като те не са чувствителни на действието им. Пулс терапия с кортикостериди се прилага само при остро клетъчно отхвърляне.

5. Поддържаща имуносупресивна терапия

Поддържащата имуносупресия е имуносупресивна терапия, продължаваща през целия живот, която се прилага за предотвратяване както на остро, така и на хронично отхвърляне. Целта е не само да се предотвратят и сведат до минимум имунологичните увреждания на алотрансплантанта, но и да се сведат до минимум неблагоприятните ефекти, свързани с използваните лекарства. Конвенционалните поддържащи имуносупресивни схеми се състоят от тройна лекарствена терапия с калциневринов инхибитор (tacrolimus), антипролиферативен агент и кортикостероид. Исторически cyclosporine и azathioprine са били използвани заедно с prednisolone, но с течение на времето на пазара се появяват допълнителни агенти, включително tacrolimus, mycophenolate и инхибитори на mTOR (serolimus и evorolimus). Въпреки добавянето на тези средства към обхвата на имуносупресията за реципиенти на белодробна трансплантация, острото отхвърляне и BOS остават пречки за дългосрочната преживяемост. Освен това, минимизирането и управлението на страничните ефекти продължава да бъде предизвикателство.

Лекарства за поддържаща имуносупресивна терапия след белодробна трансплантация						
Лекарства	Механизъм на действие	Препоръчителна доза	Мониторинг	Метаболизъм/лекарствени взаимодействия	Чести странични прояви	Коментари
Глюкокортикоиди						
Methylprednisolone и Prednisone	Инихибиратхуморалнияиклетъчномедииранияимунитет.Свързва се с ДНК последователности (+/– ядрен фактор-kB), за да инхибира производството на възпалителни цитокини	По време на трансплантацията: 500 to 1000 mg methylprednisolone i.v. Подд.доза- prednisone dose: 0.5 to 1 mg/kgдневно с начало след трансплантацията с постепенно понижаване до 5,10 mg дневно. Протоколите варират при различните центрове	Не се прави	Цитохром P450 3A4 субстрат Множество клинично значими взаимодействия при пациенти с трансплантация	Диабет ГЕРБ, пептична язвена болест,остеопороза;мускулна редукция, хипертония,хиперхолестеролемия,промяна в апетита,покачване на телесно тегло	Да не се спират внезапно, може да се приемат с храна за намаляване на диспептичните прояви
Калциневрин инхибитори						
Cyclosporine	Предотвратява активирането и пролиферацията на Т клетките, като инхибира производството на интерлевкини и други цитокини	2 до 3 mg/kg дневна доза i.v. по време на трасплантацията в 24часова инфузия или 1 до 1.5 mg/kg за 2 или повече от 4 часова инфузия докато пациентът започне да толерира орален прием. Дозата се коригира според серумното ниво:250 to 350 ng/mL и 2 часа постдозово ниво на	Мониторират се урея,креатинин,магнезии, калий. Най-точно е да се използват серумните нива и то измерените два часа след дозата (C2)	Метаболизира се чрез цитохром P450 ензимна система Цитохром P450 3A4 субстрат/инхибитори, p-glycoprotein	Бъбречна дисфункция,вкл.остра нефротоксичност. Хипертония.Хиперхорлестеролемия.Гингивална хиперплазия. Невротоксичност	Висока вариабилност в абсробцията. Наложителен мониторинг на серумната концентрация при всяка промяна на лекарствения продукт (вкл.смяна с генерици или производител) . Микроемулсионната форма

		концентрация (C2) от900 до 1200 ng/mL Подд.доза: 3 до 5 mg/kg два пъти дневно,разделена на 12 часа,приемана в едно и също времев зависимост от храната и коригирана според целевата концентрация показана по-горе		субстрати/инхибитори Значително увеличение на нивата на статинови лекарства при едновременно приложение Множество клинично значими взаимодействия при пациенти с трансплантация	(тремор,главоболие,енцефалопатия,фокален дефицит). Хирзутизъм	, която също е известна като "модифицирана" (Neoral), като цяло се усвоява по-добре от немодифицираната форма (Sandimmune)
Tacrolimus	Предотвратява активирането и пролиферацията на Т клетките, като инхибира производството на интерлевкини и други цитокини	Начална доза сублингвално: 0,04 до 0,05 mg / kg на ден в две разделени дози (например, 1 до 2 mg сублингвално на всеки 12 часа) [1,2]; ИЛИначална доза венозно: 0,03 до 0,05 mg / kg на ден чрез непрекъсната инфузия в продължение на 24 часа; риск от инфузионни реакции и други токсичности.Перорална доза за поддържане: 0,05 mg / kg два пъти дневно, разделенина 12 час,а в точен час всеки ден във връзка с храненето. Първоначално и поддръжка:Нагласете дозата, за постигане на концентрация в серума от 8 до 15 ng / mL	Да се следи кр.захар,урея,креатинин,калции,магнезии,калий,чернодробни ензими Да се следят нивата	Метаболизира се чрез цитохром P450 ензимна система цитохром P450 3A4 субстрат Множество клиничнозначимивзаимодействияприпациенти странсплантация	Бъбречна дисфункция Диабет Хипертония(по-рядко в сдравнение с cyclosporine) Хиперхолестеролемия Нарушен ментален статус Главоболие Фокален неврологичен дефицит	Висока вариабилност в абсорбцията. Наложителен мониторинг на кръвната концентрация Задължителен при смяна на лекарствения продукт (генерици, производите, форма на употреба - орална, сублингвална, венозна).
Антиметаболити						

Mycophenolate mofetil (CellCept)	Блокиращ нуклеотидите агент. Инхибира Т клетъчната пролиферация,блокирайки нуклеотидната синтеза	IV е еквивалентен на орален прием Началнадоза: 250 mg двапътидневноврамкитена 72 часаследтрансплантацията Постепенноувеличавайтедозатас 250 mg двапътиднevнодоцелевадозаот 1000 mg двапътидневно (стакролимус) или 1500 mg двапътидневно (сциклоспорин). Катоалтернатива, пациентитемогатдабъдатзапочнатисцялатадоза. Пероралнитедозитрябвадаседприематнагладноивопределини часовевсекиденвъввръзкасхраната.Можеда сеприематсхраназаподобряваненапоносимостта. Предоставяне-тонаобщадневнадозавтриличетириеднакворазделенидозиможедаподобрипоносимосттанагастроинтестиналния тракт	Да се мониторират левкоцити, кръвна картина.Дозатасекоригираприлевкопения Проследяваненасерумнатаконцентрациянесепровеждаутинно	Ниватанамаляватприкомбинацияс: •Антиациди •Алуминиевхидроксид •Магнезий (перорално) •Секвестрантизажлъчнакиселина (напр. Холестирамин) •Циклоспорин (нонетакролимус) •Магнезий (перорално) •Инхибиторинапротонната помпа •Рифамицини (напр. Рифампин) Ниватасеувеличаватприкомбинацияс: •Ацикловир •Пробенецид Можедаинактивиралекарства, свързанипротеини, особенохормоналниконтрацептиви (използвайтенехормоналенметоднаконтрацепция)		Контролътнасерумнатаконцентрациянесепровеждаутинно
Mycophenolate sodium, enteric coated (Myfor-tic)	Агент,блокиращ нуклеотидите. Инхибира Т клетъчната пролиферация,блокирайки нуклеотидната синтеза	360 до 720 mg орална дневна доза на два приема на празен стомах. Задаконвертиратеотмикофенолатмофетил 1000 mg навсеки 12 часа, преминетекъммикофенолатентеричнопокритие 720 mg навсеки 12 часа	Следят се левкоцитите. Дозатасекоригираприлевкопения. Проследяванетонасерумнатаконцентрациянесепровеждаутинно	Ниватанамаляватприкомбинацияс: •Антиациди •Алуминиевхидроксид •Магнезий (перорално) •Секвестрантизажлъчнакиселина (напр. Холестирам	Гадене, повръщане диария. Миелосупресия, анемия Повишенрискот CMV заболяване	Контролътнасерумнатаконцентрациянесепровеждаутинно

				ин) •Циклоспорин (нонетакролимус) •Магнезий (перорално) •Инхибитор инапротонна тапомпа •Рифамицин Ниватасеувеличаватприкомбинацияс: •Ацикловир •Пробене-цид Можедаинактивиралекарства, свързанипротеини, особенохормоналникон трацептиви (използвайтенехормоналенметодна контрацепция)		
Azathioprine	Агент,блокиращ нуклеотидите. Инхибира Т клетъчната пролиферация,блокирайки нуклеотидната синтеза	Венозният приемееквивалентнаоралния. Началнадоза: 1 до 2 mg / kg дневноисекоригира, задасепредотвратиразвитиетоналевкопения	Миниторират се левкоцити. Дозата се коригира при левкопения. Монитора се чернодробната функция.	Ниватасеувеличават приприемна: •Алопурино-л (желателно е да се избягваедновременното приложение. Акосеналагасъвместно приложение, намалетеазатиопринсдо 70 процента.) Употребатас Febuxostatепротивопоказана. Можеданамалиантикоагулантнитеефектинаварфарин	Гадене,повръща-не,диа-рия. Миелосупресия. Нарушеначернодробна функция.	Изискваензим TPMT(thiopurine methyl - transferase)заметаболизиране. Индивидисизразениначалнистраничнифектимогатдаиматдефицитнатозиензим

mTOR inhibitors						
Siroli-mus	Инхибира Т клетъчната пролиферация в G1 фазата наклетъчния цикъл	Sirolimus се включва към терапията не по-рано от трети месец след трансплантацията,поради трудно заздравяване на раните. При комбинация с cyclosporine се прилага 4 часа след него. Има таблетна и течна форми. Начална доза:р.о. 2 mg дневно.Коригира се до подд.доза с тарг. ниво 8 – 12 ng/mL ,когато се използва без CNI. Таргентно ниво между 4 и 8 ng/mL при комбинация с CNI.	Следят се кръвна картина и чернодробна функция Показателите се следят от четвърти ден от началото и на седми ден след промяна в дозата.	Метаболизираше чрез cytochrome P450 3A ензимна система Cytochrome P450 3A4 субстрат, p-glycoprotein субстрат Дозата Cyclosporine трябва да бъде намалена с ½ до 2/3 когато се комбинира със sirolimus Многобройни клинично значими взаимодействия	Забавя зарастването на раните. Фатална дехисценция на анастомизоти,ако се започне рано след трансплантацията. Миелосупресия Хиперхолестерлемия Пулмонална токсичност. Нарушения в чернодробната функция. Диария Гадене	Асоциирасе с чести инциденти от дълбока венозна тромбоза[3]
Everoli-mus	Инхибира Т клетъчната пролиферация в G1 фазатана клетъчния цикъл	Everolimus се започва поне три месеца след трансплантация поради трудно заздравяване на раните Начална доза:р.о. 1.5 mg она всеки 12 часаи се коригира за достигане на тарг.ниво между 3 и 12 ng/mL при комбинация с cyclosporine и glucocorticoid При комбинация с tacrolimus, everolimus може да се налага да дава в по-висока доза за достигане на тези таргет.нива в сравнение с дозата ,когато се използва с cyclosporine	Мониторира се кръвна картина,чернодробна функция,креатинин,урея, кр.захар Мониторира се лекарственото ниво. Стабилно ниво се достига 4 , 5 дни след промяна в дозата.	Метаболизира чрез cytochrome P450 3A ензимната система. Cytochrome P450 3A4 субстрат, p-glycoprotein субстрат/инхибитор Дозата Cyclosporine трябва да се намали с ½ до 2/3 ,когато се комбинира с everolimus	Забавя заздравяването на раните. Костномозъчна супресия Хиперхолестеролемия Белодробна токсичност Диария Гадене	

				Голям бройклинично значими взаимодействия		

References:

1.Tsapepas D, Saal S, Benkert S, et al. Sublingual tacrolimus: a pharmacokinetic evaluation pilot study. Pharmacotherapy 2013; 33:31.

2.Watkins KD, Boettger RF, Hanger KM, et al. Use of sublingual tacrolimus in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2012; 31:127.

3.Ahya VN, McShane PJ, Baz MA, et al. Increased risk of venous thromboembolism with a sirolimus based immunosuppression regimen in lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2011; 30:175.

Prepared with data from:
1.Bhorade SM, Stern E. Immunosuppression for lung transplantation. Proc Am Thorac Soc 2009; 6:47.
2.Korom S, Boehler A, Weder W. Immunosuppressive therapy in lung transplantation: state of the art. Eur J Cardiothorac Surg 2009; 35:1045.
3.Floreth T, Bhorade SM. Current trends in immunosuppression for lung transplantation. Semin Respir Crit Care Med 2010; 31:172.

Към поддържащата терапия с изброените по-горе имуносупресори и при данни за влошаване на белодробната функция при суспектна или доказана хронична реакция на отхвърляне в АКН Виена в много от случаите се добавя Azithromycin. Той е макролиден антибиотик с противовъзпалителни и имуномодулиращи ефекти. Тези ефекти, заедно с благоприятните ефекти на поддържащото лечение с azithromycin, наблюдавани при пациенти с КФ, са довели до провеждане на пилотни проучвания с azithromycin при реципиенти на белодробна трансплантация с BOS (90-93). При 5 от 6 пациента azithromycin три пъти седмично за 13 седмици е показал средно подобрение на $ФЕО_1$ със 17% и средно подобрение на $ФЕО_1$ с 18% след 12 седмици терапия при 8 други. Ретроспективен анализ, включващ 20 реципиента на белодробна трансплантация, също показва подобрение на $ФЕО_1$ след 12 седмици терапия с azithromycin (средно 110 ml от изходната стойност). Въпреки това, не всички пациенти реагират на терапия с азитромицин. Според получените данни наличието на неутрофилия в дихателните пътища и повишената концентрация на IL-8 в течността от БАЛ могат да играят роля на предвиждащи фактори за отговор от приложението на azithromycin[156,158,159]. Освен това, проучванията показват, че ранното започване на azithromycin, например BOS 0-р, може да има по-голямо влияние върху предотвратяването на прогресията на болестта и може да подобри преживяемостта[158,160,161]. В рандомизирано плацебо-контролирано проучване с 83 реципиента на белодробна трансплантация е наблюдавано значително намаляване на честотата на BOS на втората година при тези, които са получавали azithromycin профилактично в сравнение с тези, които не са го получавали (12,5% срещу 44,2%, p = 0,0017). Установена е и значителна разлика в преживяемостта без BOS (HR 0,27, p = 0,020), въпреки че общата преживяемост е сходна между двете групи. Тези данни предполагат че, ранното започване на azithromycin при реципиенти на белодробна трансплантация може да предотврати честотата на BOS, да удължи преживяемост без BOS и да подобри или стабилизира белодробната функция след началото на BOS, особено при пациентите с преобладаващи неутрофили и IL-8 в БАЛ.
В АКН azitromycin (Zithromax®) се изписва при влошаване на белодробната функция и при изследвания, които отхвърлят остра реакция на отхвърляне. За назначаването му натежават и резултати от изследванията и ФБС за неутрофилен бронхит. Дозата е 500 mg, давана 3 пъти

седмично - в понеделник, сряда и петък. Общият курс на лечение е 3 месеца. Следи се $ФЕО_1$. Лечението може да продължи неопределено дълго време, като след първата година дозата на azitromycin се намалява на 1/2 таблекта, отново 3 пъти седмично. Azitromycin можи да се назначи в последствие при ново влошаване на белодробната функция в същата доза 3 пъти седмично, като контролен ФИД се прави на 4 седмица змед започването на натибиотика. Ако пациентът приема и Lidaprim® 3 пъти седмично, лекарствените продукти се приемат в различни дни.

В АКН най-често се използва следната схема за поддържаща имуносупресивна терапия:

- ✓ Tacrolimus - дозата се определя от постигнатото терапевтично серумно ниво - 6-15 ng/ml.
- ✓ Prednisolon 5 - 15 mg/дневно.
- ✓ CellCept® 500 - 1500 mg/дневно. Максималната изписвана доза в АКН е 2,0 дневно разделена в прием 2-0-2.
- ✓ Zithromax® 500 mg 3 пъти седмично - понеделник, сряда, петък през първата година от трансплантацията; 250 mg 3 пъти седмично - понеделник, сряда, петък след първата година от трансплантацията (добавя се към поддържащата имуносупресивна терапия при влошаване на белодробната функция).

Когато се прилага индукционна имуносупресия, поддържащата имуносуперсивна терапия се продължава с tacrolimus и кортикостероид до края на първата година след трансплантацията. Едва след това към поддържащата терапия се включва mycophenolate. Стандартният имуносупресивен протокол на АКН при използване на индукция може да се обобщи по следния начин:



Други възможни комбинации за подържаща имуносупресия[12]:

- ✓ 1. Envarsus® - таблетна форма на tacrolimus с удължено действие, приема се еднократно. Препоръчва се при пациенти с бъбречни проблеми и захарен диабет, тъй като по непубликувани данни има по-малко странични ефекти, особено засягащи бъбречната функция и обмяната на кръвната захар [12]
- ✓ 2. Everolimus (Certican®) - при добра бъбречна функция дозата е 0.75 mg tabl. 2-0-2 (таргетно ниво 3-5ng/ml)
- ✓ 3. Prednisolon

Или

- ✓ 1. Cyclosporin (Sandimun®) в начална доза 10-15kg/kg, разделена на два приема, две седмици. При комбинирана имуносупресия началната доза може да бъде 3-6 mg/kg. Поддържаща доза - 2-6 mg/kg, която зависи от терапевтичното плазмено ниво [12]. При белодробна трансплантация за предотвратяване на остро отхвърляне се прилага извън показанията (off-label): венозно, последвано от перорално: Първоначално: 1 mg/kg/ден i.v., започващо непосредствено след трансплантацията (в комбинация с други трансплантационни имуносупресори), като възможно най-бързо след екстубация се преминава към перорален cyclosporin. Целевите нива на cyclosporin се поддържат между 250 и 350 ng/mL през първия месец и около 200 ng/mL след това.
- ✓ 2. MMF или MA(Myfortic® таблетки с удължено дейстие)
- ✓ 3. Prednisolon

Или

- ✓ 1. Envarsus® или Prograf ®
- ✓ 2. Myfortic® (най-честа доза е табл. 360 mg 1-0-1. При влошена бъбречна функция табл. 180mg , 1-0-1)
- ✓ 3. Prednisolon

Или

- ✓ 1. Envarsus®/ Prograf® в ниски дози (Prograf tabl. 50 mg 1-0-1)
- ✓ 2. Certican® (everolimus) (доза 0.5mg tabl. 1-0-1)
- ✓ 3. MMF или MA (ниска доза, Cellcept® tabl. 500 mg ,1-0-0)
- ✓ 4. Prednisolon. Тази комбинация се използва най-често след ретрансплантация или при пациенти с CLAD, като целта е постигане на именосупресия чрез комбинация от ефектите на три групи имуносупресори и кортикостероиди при минимални странични ефекти поради ниските поддържащи дози.

При комбинация от CNI и mTOR инхибитори прицелните серумни нива са по-ниски от обичайните при поддържащата имуносупресия (таргетни нива и за двата лекарствени продукта са от 3 до 6 ng/ml.).

Или

- ✓ 1. CNI
- ✓ 2. Prednisolon

Тази комбинация от CNI и prednisolon се среща при пациенти след 8-10 година от трансплантацията.

Към всяка от двете комбинации може да бъде добавен azithromycin при налични показания.

Прицелните нива на имуносупресивните лекарствени продукти, използвани в протоколите на АКН са показани в следната таблица:

СТАНДАРТЕРН ИМУНОСУПРЕСИВЕН ПРОТОКОЛ - АКН - ВИЕНА				
Период				
0→24 месец	**КОРТИКОСТЕРОИДИ** +			
	КАЛЦИНЕВРИН ИНХИБИТОРИ		**АНТИПРОЛИФЕРТИВНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**	
	Без индукция/ATG	**Alemtuzumab**	**Без индукция/**	**Alemtuzumab**

					ATG	
	Cyclosp. ng/ml	Tacrolim. ng/ml	Cyclosp. ng/ml	Tacrolim. ng/ml	Micophenolate mofetil (MMF)	
0-3 месец	300-350	15-18	200-	8-10	1-1.5g 2×дневно	
3-6 месец		13-15		6-8	1-1.5g 2× дневно	
6-12 месец	250-300	10-12	150	6-8	1-1.5g 2× дневно	
12-24 месец	200	8-10	150	5-7	1-1.5g 2× дневно	1-1.5g 2× дневно
> 24 месец	100-200	8	100-150	5	1-1.5g 2× дневно	

6. Профилактика на усложненията при имуносупресия

6.1. Антивирусна профилактика

- CMV – цитомегаловирус

Всички реципиенти на белодробна трансплантация трябва да получат CMV профилактика, както следва:

- Профилактиката трябва да се провежда с **valganciclovir 900 mg** / ден (доза, коригирана според скоростта на гломерулната филтрация) за най-малко 100 дни;
- Продължителна профилактика (над 180 дни) може да се обмисли от всички центрове, като се има предвид намаляване на честотата на инфекцията/болестта и косвените ефекти на CMV;
- Профилактиката трябва да комбинира антивирусни лекарства и CMV имуноглобулин, който е ефективен за предотвратяване на CMV инфекция/болест и който трябва да се обмисли за групи с висок риск (D+/R- пациенти и пациенти, използващи ATG);
- През първите 6 месеца след трансплантацията, включително периода на профилактика, мониторингът на CMV виремия трябва да се извършва на всеки 2 седмици (чрез RT-PCR или pp65 тест за антигенемия) в съответствие с местните протоколи, а след 6 месеца мониторингът трябва да се извършва ежемесечно до края на първата година след трансплантацията.

Лечението винаги е показано при вирусен синдром, при наличие на CMV болест (данни за CMV инфекция с признаци и симптоми на болестта) и когато тъканните и органите увреждания се документират чрез хистологични и имунохистохимични промени. Златният стандарт за лечение е **интравенозен ganciclovir**.

Foscarnet е алтернативен избор за резистентни на ganciclovir CMV, въпреки че честите странични ефекти и главно нефротоксичността ограничават употребата му.

Не е постигнат консенсус относно използването на вторична профилактика след приключване на лечението на острата инфекция. Някои автори, обаче, препоръчват този подход за пациентите с висок риск.

Профилактиката за CMV-инфекция се провежда в зависимост от риска за рецепиента [194]:

Високриск:

Донор (+)/Реципиент (-)

Умерен риск:

Донор (+)/Реципиент (+) ИЛИ Донор (-)/Реципиент (+)

Нисък риск:

Донор (-)/Реципиент (-)

В зависимост от определния риск се подхожда както следва:

Висок риск - индукция: Ganciclovir (Cymevene®) 5 mg/kg i.v. 2 пъти дневно ИЛИ Cytomegalovirus Immune Globulin (Cytogam®) - Първите 72 часа: 150 mg/kg, последвано от 100 mg/kg на 2, 4, 6, 8 седмици, последвано от 50 mg/kg на 12, 16 седмици.

Висок риск - поддържаща терапия: Valganciclovir (Valcyte®) 900 mg p.o. 2 пъти дневно за 14 дни, последвано от Valganciclovir (Valcyte®) 900 mg p.o. дневно за 12 месеца.

Умерен риск - индукция: Ganciclovir (Cymevene®) 5 mg/kg i.v.2 пъти дневно

Умерен риск - поддържаща терапия: Valganciclovir (Valcyte®) 900 mg p.o.2 пъти дневно за 14 дни, последвано от Valganciclovir (Valcyte®) 900 mg p.o. дневно за 12 месеца.

Нисък риск - индукция: Не се прилага.

Нисък риск - поддържаща терапия: Acyclovir (Acyclovir®) 400 mg p.o.2 пъти дневно за 12 месеца.

Дозата на gancyclovir при пациенти с креатининов клирънс под 70 mL/min се намалява както следва[195]:

CrCl	**Индукционна доза**	**Поддържаща доза**
>70 mL/min	5.0 mg/kg на12h	5.0 mg/kg/дневно
50-69 mL/min	2.5 mg/kg на12h	2.5 mg/kg/дневно
25-49 mL/min	2.5 mg/kg/дневно	1.25 mg/kg/дневно
10-24 mL/min	1.25mg/kg/дневно	0.625 mg/kg/дневно
<10 mL/min	1.25 mg/kg 3 пъти седмично след хемодиализа	0.625 mg/kg 3 пъти седмично след хемодиализа

Дозата на valgancyclovir се съобразява с бъбречната функция :

CrCl* (mL/min)	**Индукционна доза**	**Поддържаща/Превантивна доза**
≥ 60	900 mg два пъти дневно	900 mg веднъж дневно
40 – 59	450 mg два пъти дневно	450 mg веднъж дневно
25 – 39	450 mg веднъж дневно	450 mg на всеки 2 дни
10 – 24	450 mg на всеки 2 дни	450 mg два пъти седмично
< 10 (на хемодиализа)	не се препоръчва	не се препоръчва

Лекарствени продукти:

6.1.1. Ganciclovir: Cymevene® 500mg powder for concentrate for solution for injection. Разваря се с 10 мл физ.серум и дава 50мг в мл разтвор. Прилага се1000 mg 1-0-1 i.v. срещу висок риск от CMV-инфекция.

6.1.2. Cytotect® (hyperimmune globulin) 90 ml i.v. на ден 0, 7, 14, 21 . Прилага се и профилактично срещу EBV-индуциран лимфом при всички пациенти. В АКН е стандартно приложението му през първия месец след трансплантацията [12].

6.1.3. Valganciclovir: Valcyclovir®/Valcyt® - 3 месеца профилактика за CMV инфекция. Висок риск има при позитивен донор и негативен реципиент (D+/R-). Проследява се с полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction, PCR). При копия над 1000 се продължава до живот ако след 3 месеца лечение има релапс на инфекцията. Доза - 900 mg веднъж дневно р.о. [195]. В АКН Valcyt® при пациенти с риск се прилага в доза 450 mg 1-0-1, т.е. два пъти дневно. При данни за нарушение в бъбречната функция, както и при данни за левкопения, дозата се намалва на половина (2 х 1/2 тб.). При пациенти с нисък риск съответно ще е 1/2 тб. от 450 mg веднъж дневно - 1-0-0. Поради негативното въздействие на Valcyt® и Lidaprim® върху бъбречната функция, при едновременното им прилагане трябва да се предписват в половин доза [12].

6.1.4. Foscarnet (Foscavir®). При заболяване на стомашночревния тракт (езофагит, колит) се използва като алернативен лекарствен продукт извън показанията (off-label): i.v.: доза 60 mg/kg на всеки 8 часа **или** 90 mg/kg на всеки 12 часа от 21 до 42 дни или да пълно повлияване на симптомите.При неврологична болест (употреба извън показанията (off-label)): i.v.: доза 60 mg/kg на 8 часа или 90 mg/kg на всеки 12 часа в комбинация с ganciclovir, няма установена оптимална продължителност. При засягане на очите (ретинит): i.v. (алтернативен лекарствен продукт): Индукционна терапия: доза 60 mg/kg на всеки 8 часа за 14 до 21 дни или 90 mg/kg на всеки 12 часа за 14 до 21 дни. Може да се прилага и интравитреално за бързо повлияване на лезиите. Поддържаща терапия: 90 до 120 mg/kg еднократно дневно, поради ниската токсичност може да се започне с 90 mg/kg еднократно дневно, като може да се покачи до 120 mg/kg еднократно дневно, ако се толерира по-ниската доза или ако ретинитът прогресира. Продължителността е ≥ 3 до 6 месеца [цитат].

6.2. Антибактериална профилактика

Антибиотичната профилактика обикновено се осъществява с **Tazonam® 4,5 3x1** i.v. при липса на изолиран причинител до момента. При пациентите с кистична фиброза се включва и втори антибиотик в зависимост от антибиограмата, но Tazonam® като антипсевдомонасен е задължителен. При някои пациенти с анамнеза за чести инфекции се включва и Gentamycin® 2x80 mg i.v. към Tazonam®. При пациенти с изолиран Ps. aeruginosa от БАЛ, чувствителен на fosfomycin, същият се добавя към антибиотичната антипседомонасна терапия в доза 3x4,0 i.v. При анамнестични данни за алергия към пеницилини, вместо Tazonam® се прилага Meronem® [12].

6.2.1. Tazobactam® 4.5 gr 1-1-1 - стандартно поведение

6.2.2. Gentamycin® 80 mg 1-0-1 - по преценка

6.2.3. Fosfomycin 4.0 gr венозно на 8 часа по 1 флакон- при доказана инфекция с Ps. aeruginosa. Продължителостта на лечението се определя от клиничното състояние на пациента (АКН).

6.2.4.Инхалаторни антибиотици:

- ✓ **Gentamycin (Refobacin®):** 2x 80 mg 2 седмици след трансплантацията.
- ✓ В случай на реципиенти, позитивни за Pseudomonas eruginosa – инхалаторна терапия с **Tobi®, Colistin®, Bramitop®, Quinsair® (Levofloxacin amp. 240 mg 1-0-1 инхалаторно)** (изборът зависи от клиничната оценка) за 3 месеца или за по-дълъг период.
- ✓ В случай на синузит се прилагат назално **локални антибиотици** и при нужда - хирургична интервенния.

6.3. Антимикотична профилактика и профилактика срещу пневмония, причинена от P. jirovecii

6.3.1. Имунокомпрометираните пациенти, особено реципиентите на органна трансплантацията на хематопоетични стволови клетки, имат висока степен на заболеваемост и смъртност в резултат на инвазивни гъбични инфекции (invasive fungal infections, IFI). Следователно ефективната и правилна профилактика на IFI продължава да бъде важен проблем при тези групи пациенти. Гъбичните инфекции в белите дробове се дължат най-често на Aspergillus spp., но други плесени, които не са от вида Aspergillus, като Mucor spp. също могат да причинят белодробни инфекции. Реципиентите на белодробна трансплантация имат най-високата честота на инвазивна аспергилоза от всички пациенти с органна трансплантация. Профилактиката трябва да отчита рисковите фактори, засягащи всяка група пациенти. Тъй като белите дробове са прицелен орган на повечето гъбични инфекции, причинени от плесени, аерозолната противогъбична профилактика потенциално се смята за безопасна и ефективна стратегия. Прилагането на небулизиран антибиотик постига висока локална концентрация на лекарството, избягвайки нежелани системни ефекти и лекарствени взаимодействия. Използването на аерозолизиран amphotericin B като профилактика или добавъчно лечение за белодробни гъбични инфекции е съобщено при няколко групи имуносупресирани пациенти. Липидните състави на amphotericin B проникват по-добре в белия дроб и имат по-дълъг полуживот от amphotericin B деоксихолат. Профилактиката с аерозолизиран amphotericin B на липидна основа има няколко предимства пред ABD - може да се прилага на много по-дълги интервали и е еднакво ефективна и по-добре толерирана от пациента. В АКН **Amphoteracin B®** се прилага три пъти дневно по 10 мл за инхалация - за 3 месеца до заздравяване на анастомозата. При негативен резултат от БАЛ за гъби се спира.

Регистрирани в България лекарствени продукти:

Voriconazole 200 mg infusion

Vorifungal 200 mf inf.

VFEND 200 mg inf.

Липсва регистрирана в България перорална форма на Вориконазол.

Isavuconazonium (Cresemba) 200 mg powder for solution for infusion- регистриран в България – не се реимбурсира

Cresemba – hard capsules 100 mg – не се реимбурсира.

6.3.2. Sulfamethoxazole 800 mg/trimetoprim 160mg (Lidaprim®, Biseptol®) срещу Pneumocysti jirovecii 1/2 тб. дневно, понеделник, сряда, петък ИЛИ понеделник, вторник, сряда. При влошена бъбречна функция и придружаваща диуретична терапия дозата е 1/2 тб. дневно, понеделник, сряда, петък. При лимфопения се прави пауза в приема до възстановяване на броя на лимфоцитите. При положителен резултат от PCR за P. jirovecii Lidaprim® се прилага за 2 седмици в доза 2 х 1 тб, след което се провежда контролна PCR и при негативен резултат дозата се намалява на профилактичната [12]. Pneumocystis jirovecii (P. jirovecii) е важна причиняваща пневмония опортюнистична гъба при реципиентите на бъбречна трансплантация, причиняваща заболяване (Pneumocystis jirovecii пневмония, PcP) чрез реактивация, както чрез директно или косвено предаване от човек на човек [198]. PcP се асоциира с висока степен на смъртност при реципиенти на органна трансплантация [199,200]. Лекарството за избор за профилактика срещу Пневмоцистис е trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX). TMP-SMX обаче се свързва с множество нежелани

ефекти като потискане на костния мозък, хепатит, хиперкалиемия, обрив, интерстициален нефрит, асептичен менингит и панкреатит [198]. Следователно лечението след трансплантация балансира между предотвратяване на PcP от една страна и управление на неблагоприятните ефекти на TMP-SMX от друга.

Всички други профилактични средства срещу PcP се считат за втори избор поради сравнително неблагоприя им терапевтичен спектър, поносимост, цена и ефикасност. Дори при всички свои известни неблагоприятни ефекти, TMP-SMX ще стои в основата на профилактиката на PcP и в обозримо бъдеще. Въпреки наличието на консенсус относно ролята на TMP-SMX в рутинните грижи след трансплантация, остава неясно как TMP-SMX трябва да се използва най-добре за профилактика на PcP. Настоящата препоръка за употреба на TMP-SMX варира от единична доза (80 mg TMP/400 mg SMX) до двойна доза (160 mg TMP/800 mg SMP) през устата, всеки ден или три пъти седмично, в продължение на поне 6 до 12 месеца, с малко доказателства в полза на единия пред другия режим [198,201]. При непоносимост от страна на пациента към TMP-SMX може да се приложи atovaquone - антималариен препарат, който се прилага за профилактика срещу PcP, токсоплазмоза, бабезиаза и притежава и потискащо костния мозък действие. Прилага се при пациенти с бъбречна трансплантация с непоносимост към TMP-SMX . Изписва се като Wellvone® susp. 210 ml, 750mg/5ml в доза от 3 ml три пъти седмично .

6. 4. Профилактика на левкоцитопения - провежда се с гранулоцитно-макрофажен колониестимулиращ фактор - **Filgrastim (Neupogen®)** подкожно веднъж седмично с контрол на ПКК . Разрешени в България лекарствени продукти:

Accofil 30 MU inj.,

Nivestim 30 MU inj.,

Zarzio 30 MU inj.,

Tevagrastim 30 MU inj.

ЧАСТ ЧЕТВЪРТА
ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ СЛЕД СЪРДЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

I. ВЪВЕДЕНИЕ

През последните години трансплантологията се развива с бързи темпове. Наред с подобрените техники за протекция на донорските органи и хирургия, непрекъснато се актуализират и оптимизират медикаментозни имуносупресивни протоколи, включително и чрез въвеждане на нови лекарствени продукти. Все по-важно място заемат и методите за извънтелесно пречистване на кръвта от образувани антитела (плазмафереза и плазмаексчейндж), особено при васкуларни отхвърляния. Целта им е запазване функциите на графта възможно по-дълго време, подобряване качеството и преживяемостта на пациентите.

Сърдечната трансплантация е средство за лечение на пациенти с терминална сърдечна недостатъчност при изчерпани възможности на лечението с лекарствени продукти и с очаквана къса продължителност на живота. Въпреки че идеята за сърдечна трансплантация датира много отдавна, началото се свързва със средата на миналия век, когато реално е извършена първата такава при хора. Първоначалните резултати не са окуражяващи, но особено след въвеждането на циклоспорина, свързано с подобрена имуносупресия през 80^{те} години на XX век, сърдечните трансплантации еволюират до етапа да не бъдат считани за експеримент, а за средство на избор при много пациенти в крайна фаза на сърдечна недостатъчност. Нещо повече - въвежда се и понятието „граничен донор“, считан в миналото за напълно неподходящ, но благодарение на съвременните медикаментозни протоколи и технологии, днес приемлив при определени клинични ситуации.
Имуносупресивната терапия след сърдечни трансплантации може да се раздели на индукционна, интраоперативна, постоперативна, хрониотерапия, както и такава при клетъчно и васкуларно отхвърляне. Факторите, определящи лечението, включват клиничната картина, хистологичната находка, времето от извършване на трансплантацията и анамнезата за предишни отхвърляния. Истинското предизвикателство и изкуство при имуносупресията е постигане на баланс между степентта на отхвърляне на графта, наличието на нежелани и странични ефекти на лекарствените продукти, контрол на опортюнистичните инфекции.

II. ИНДУКЦИОННА ТЕРАПИЯ

- Neoral 2 mg/kg per os или Tacrolimus 0,075 mg/ kg и Cellcept 1,5 g per os
- Basiliximab (Simulect) 20 mg или Daclizumab (Zenapax) 25 mg, или Tymoglobulin 1-1,5 mg / kg i.v.

Класическата индукционна терапия започва с перорално прилагане на Neoral (като алтернатива може и Tacrolimus) и Cellsept. При групи пациенти, считани за по-рискови (по-млади пациенти, раждали жени, пациенти с хемотрансфузии в миналото, такива с панел-реактивни антитела повече от 10% или с по-висока степен на HLA несъответствие), терапията може да бъде разширена с прилагането на моноклонални антитела.

Neoral е орална форма на циклоспорин-мощен имуносупресант, чиято ефективност се определя от специфичното и обратимо инхибиране на имунокомпетентните лимфоцити, основно Т-

лимфоцити, като Т-хелперите са основен таргет. Циклоспорнът инхибира и лимфоцитната продукция и освобождаване, основно това на INL- 2. Важно да е се знае, че циклоспоринът се метаболизира от цитохром Р450 3А ензимната система, която се инхибира от антимикотици, макролиди, ванкомицин, омепразол, сиролимус, а индуцира от фенобарбитал, фенитоин.

Tacrolimus е макролид с имуносупресивни свойства. In vitro е значително по-силен от циклоспорина, което води до намален рейт на отхвърляне и намаляване на стероидната дозировка. Също се метаболизира от цитохрам ензимната система. Характеризира се с тесен терапевтичен индекс, което налага често мониториране на плазмено ниво, което трябва да бъде 10-20 ng/ml през първия месец, с последващо намаляване до 5-10 ng/ml. Циклоспоринът и Такролимусът инхибират активността на калциневрина. По този начин се регулира експресията на INL-2, 3, 4, 5, INF, TNF, като се инхибират и рецепторите за INL-2,7.

Tymoglobulin намалява Т-клетъчната активност по три различни механизма - апоптоза, тригерирана чрез механизмите на клетъчна смърт, антитяло-зависима, клетъчно-медиирана цитотоксичност и комплемент насочена такава. Тимоглобулинът включва антитела срещу Т-клетъчните маркери: CD-2, 3, 4, 8, 11a, 18, 25, 44, 45, NLA DR. За целите на индукцията и профилактиката се използва всекидневно за 4-7 дни, докато при лечение на остро отхвърляне се продължава до 14. Предозирането може да доведе до левкопения, неутропения, тромбоцитопения, което може да се превантира с редукция на дозировката. При левкоцити под 2 000/мм3 и тромбоцити под 50 000/мм3 се препоръчва преустановяване на терапията с тимоглобулин.

Basiliximab е моноклонално антитяло, функциониращо като имуносупресивен агент, специфично свързващ се и блокиращ INL-2 рецепторите (CD25) на повърхността на активираните Т-лимфоцити. Препоръчва се прилагането му 2 часа преди трансплантацията, като дозата се повтаря веднъж седмично за 4 седмици при нужда. Нежеланите ефекти са свързани с гастро-интестинални нарушения, болки в мускулите, периферни отоци, треска, метаболитни нарушения, задух, хипертония, главоболие, тремор, анемия, левкопения.

Daclizumab е моноклонално антитяло, свързващо се с CD25 и INL2 рецепторите на Т-клетките. Препоръчва се дозировка веднъж седмично за един месец.

III. ИНТРАОПЕРАТИВНА ТЕРАПИЯ

- Methylprednisolon 500 mg
- Sandimun 50 mg i.v.

Терапията започва с 500 мг метилпреднизолон при деклампаж и инфузия със Сандимун 50 мг/24 часа. Стероидите заемат водещо място в имуносупресивната терапия като основен антиинфламаторен агент. По своя механизъм глюкокортикоидите инхибират транскрипцията на гени, кодиращи проифламаторните цитокини и хемокини, клетъчно-адхезионни молекули и ензими, отговорни за възпалителния отговор у реципиентите. За съжаление хроничната им употреба е свързана с множество нежелани реакции и рискове като: остеопороза, хипертензия, дислипидемия, инсулинова резистентност и диабет, забавено заздравяване на рани, остеопения, гастрит, поради което е желателно минимизиране на тяхната употреба във времето до протоколи, изключващи ги от продължителната имуносупресия при пациенти в някои центрове. Sandimun е венозна форма на циклоспорин, чиято доза се равнява на 1/3 от пероралната. Поради нежеланите реакции и риск от настъпване на ОБН е задължително мониториране на плазмените нива на циклоспорина ежедневно, като в първите седмици след трансплантацията е желателно да бъде 300-350 ng/ml. При стабилизиране функцията на присадката е желателно намаляване на дозата

до кръвни нива 150-200 ng/ml. Освен бъбречна токсичност, други нежелани реакции са: хиперкалиемия, хипомагнеземия, хипертония, хирзутизъм, хиперлипидемия, невротоксичност, гингивиална хиперплазия.

IV. ПОСТОПЕРАТИВНА ТЕРАПИЯ

- Cellsept 2x1,5 g/d per os
- Sirolimus 2-6 mg/d per os
- Sandimun 50 mg/d или Neoral 5 mg/kg/d per os, или Tacrolimus 0,01 mg/kg/d на продължителна инфузия, 2x 0,075 mg/kg/d per os
- Methylprednisolon - по схема

Терапията включва класическата схема със стероид, циклоспорин и антиметаболит. В непосредствения следоперативен период терапията започва с прилагането на венозни стероиди във високи дози - 2x250 mg/d, с последващото им намаляване в следващите седмици до 40 мг/д и преминаване към перорален медрол или преднизолон според клиничното състояние на пациентите и данните за функция на присадката. Лечението продължава се с пероралното прилагане на циклоспорин при постоянен контрол на плазмено ниво. Стандартно Cellsept (MMF) се прилага 2x1,5 гр. Той е полусинтетичен продукт, който инхибира пуриновата синтеза чрез инхибиция на инозин монофосфат дехидрогеназата. Относително е селективен за активираните лимфоцити, тъй като те са зависими от de novo пуриновата биосинтеза за пълна експресия на техните пролиферативни свойства и възможности. Нежелани реакции са гадене, повръщане, диспепсия, диария, левкопения. MMF клинично супресира възпалителния отговор чрез инхибиция основно на В-клетъчната пролиферация и имуноглобулиновата продукция. Индуцира се също и значима апоптоза в същата популация. Дозата се коригира при диагностицирана неутропения. Сиролимус е макролид с имуносупресивни свойства. Той е mTOR инхибитор, който инхибира активността на Т и В клетките, както и отговора им към INL-2. Поради значителните нежелани ефекти-отоци, хиперхолестеролемия, абдоминална болка, главоболие, диария, хипертриглицеремия, хипертония, треска, анемия, тромбоцитопения, атралгия, хроничната терапия с него не се препоръчва. При незадоволителна имуносупресия при започната такава с Неорал, може да се премине към такава с Такролимус. Като по-мощен агент, конверсията започва с начална доза от 0.1 мг/кг/д до ниво 15-20 ng/ml.

V. ХРОНИОТЕРАПИЯ

- Medrol 4mg/d или Prednisolon 5mg/d
- Cellcept 2x1,5g/d

или

- Sirolimus 2-6 mg/d per os
- Neoral 5mg/kg/d per os

или

- Tacrolimus 2x0,075 mg/kg/d per os

VI. ТЕРАПИЯ ПРИ КЛЕТЪЧНО И/ИЛИ ВАСКУЛАРНО ОТХВЪРЛЯНЕ

VI.1. При данни за клетъчно отхвърляне:

- methylprednisolon 3x1000 mg/3d
- basiliximab 20 mg i.v./w за 4 седмици
- daclizmab 25 mg i.v./w за 4 седмици

- thymoglobulin 1-1,5 mg/kg i.v. /d за 7 дни
- OKT3 5 mg/d за 10-14 дни

VI.2. При данни за васкуларно отхвърляне:
- methylprednisolon x1000 mg/3d
- thymoglobulin 1-1,5 mg/kg/d за 7 дни
- basiliximab 20 mg i.v.-по веднъж седмично за 4 седмици
- daclizumab 25 mg i.v. По веднъж седмично за 4 седмици
- cyclophosphamid 1 mg/kg/d през 20 дни
- certican 2x0.75mg
- имунопрепарат(IGg) x 2г/кг за три дни
- rituximab 375 mg/m2/w за 4 седмици
- bortezomid,eculizumab - при тежко отхвърляне
- плазмаексчейндж, плазмафереза, фотофереза

Рискът от отхвърляне на графта е най-висок в първите 3-6 месеца след трансплантацията, а този от смърт поради остро отхвърляне - в първите 30 дни. По-голямата част от реципиентите преминават през различно по степен отхвърляне, което, третирано адекватно, не променя клиничния изход от трансплантацията. Изборът на подходяща терапия зависи от много фактори. На първо място това е хистологичната находка, наличието на хемодинамични промени, както и ехографски такива, а след това и от адекватността на терапията, време от трансплантацията, предишни епизоди на отхвърляне и налични усложнения от имуносупресията. При по-голямата част от пациентите с лекостепенно клетъчно отхвърляне (Gr1A-1B) не се налага допълнително лечение, като е необходимо само да се прецизира дозата на пероралните имуносупресанти. При хистологични данни за клетъчно отхвърляне (Gr 2-3A), но без хемодинамично влошаване, се препоръчва започване на пулс с Метилпреднизолон 500-1000 мг/д за 3 дни, което се последва и от удвояване на дозата на пероралния стероид. При незадоволителни резултати, пулсът може да се повтори или да се започне такъв с антилимфоцитен препарат. Отхвърляне над Gr 3A винаги се лекува! Хистологично тежко такова (Gr 3B-4), придружено с хемодинамично влошаване и рефрактврно на стероиди, обикновено се третира с антилимфоцитни моноклонални антитела. OKT3 е мощен имуносупресант, специфичен за CD3 зрелите лимфоцитни рецептори. В по-голямата си част това е достатъчно за преодоляване на отхвърлянето, предпазвайки във висока степен графта от Т-клетките. Лекарственият продукт се прилага до 7 дни/дневно, като трябва да се има предвид, че е свързан с възникването на т. нар. Cytokine releasing syndrome от Т-клетките, което клинично се изразява с кожни реакции, умора, треска, миалгии, главоболие, гадене, повръщане, диария до животозастрашаващи състояния като апное, сърдечен арест, белодробен оток. Други усложнения на лечението с него са левкопения, асептичен менингит, енцефалопатия. При васкуларно отхвърляне се диагностицира увреда на съдовия ендотел при липса на значима интрамиокардна инфилтрация от лимфоцити. В сравнение с клетъчното такова, васкуларното започва по-рано следоперативно, по-резистентно е на имуносупресивната терапия, причинява по-тежка дисфункция на графта и е с по-лоши резултати като цяло. Патофизиологично е свързано с ендотелна клетъчна активация и натрупване на имунни комплекси и интерстициален фибрин. При средностепенно васкуларно отхвърляне се препоръчва курс плазмафереза /ексчейндж x3/ седмично за 3 седмици, пулсово прилагане на стероид, увеличаване на циклоспориновото ниво над 250 ng/ml или конверсия към Такролимус. Възможно е и включване на Cyclophosphamid 1-2 mg /d,OKT3 5 g/d за 10-14 дни. Опция е и прилагането на курс имунопрепарат във високи дози за 3 последователни дни. Циклофосфамид предизвиква клетъчна апоптоза; с изразен имуномодулиращ ефект, поради елиминация на Т -регулаторните клетки и освобождаването на интерферони. Не се препоръчва като първо средство на избор поради значителните му токсични свойства и висок риск от нежелани реакции.

VII. За контрол на бактериалните инфекции се използват антибиотици по антибиограма след изследване на микробиологични проби от храчка, трахеален секрет, хемокултура, урина.

VIII. При налична CMV инфекция:
- Cymevene 500 mg/d i.v.
- Valcyte 2x1 tb/d
- Cytogam
- Foscavir.

Забележка: Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.