



معاونت درمان

پرومکل جامع

فارماکو تراپی بیماران پیوندکبد (بزرگسالان)

زمستان ۱۴۰۲

نویسندگان:

دکتر سیمین دشتی خویدگی، متخصص داروسازی بالینی (فارماکوتراپی)

دکتر حنا برادران، متخصص داروسازی بالینی (فارماکوتراپی)

دکتر علی جعفریان، جراح و فلوشیپ هیپاتوبیلیاری و پیوند کبد

دکتر زهرا احمدی نژاد، متخصص بیماری های عفونی

دکتر محسن نصیری طوسی، فوق تخصص گوارش

دکتر فرشته غیاثوند، متخصص بیماری های عفونی

دکتر منور طالبیان، پزشک تیم پیوند کبد

دکتر بهاره لکی، متخصص داروسازی بالینی (فارماکوتراپی)

دکتر محمد طاهر، فوق تخصص گوارش

دکتر علی محمد مرادی، جراح هیپاتوبیلیاری و پیوند کبد

دکتر داوود تاسا، جراح و فلوشیپ هیپاتوبیلیاری و پیوند کبد

بهار جهان، پرستار و کواوردینیتور پیوند کبد

منیژه فرشباف، سرپرستار هیپاتوبیلیاری و پیوند کبد

دکتر عبدالحمید چاوشی، جراح و فلوشیپ هیپاتوبیلیاری و پیوند کبد

دکتر یحیی ضرغامی، جراح و فلوشیپ هیپاتوبیلیاری و پیوند کبد

نابیده نهایی:

دکتر باقری لنکرانی دبیر بورده رشته فوق تخصصی گوارش و کبد

دکتر سلام زاده رئیس انجمن متخصصین داروسازی بالینی ایران و دبیر بورده داروسازی بالینی

دکتر احسانی جانشین دبیر بورده رشته فوق تخصصی گوارش و کبد

دفتر نظارت و پایش مصرف فرآورده های سلامت سازمان غذا و دارو

دکتر نیک اقبالیان رئیس انجمن علمی پیوند اعضا ایران

تحت نظر:

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

دفتر ارزیابی فن آوری ، استانداردسازی و تعرفه سلامت

گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت

فهرست مطالب

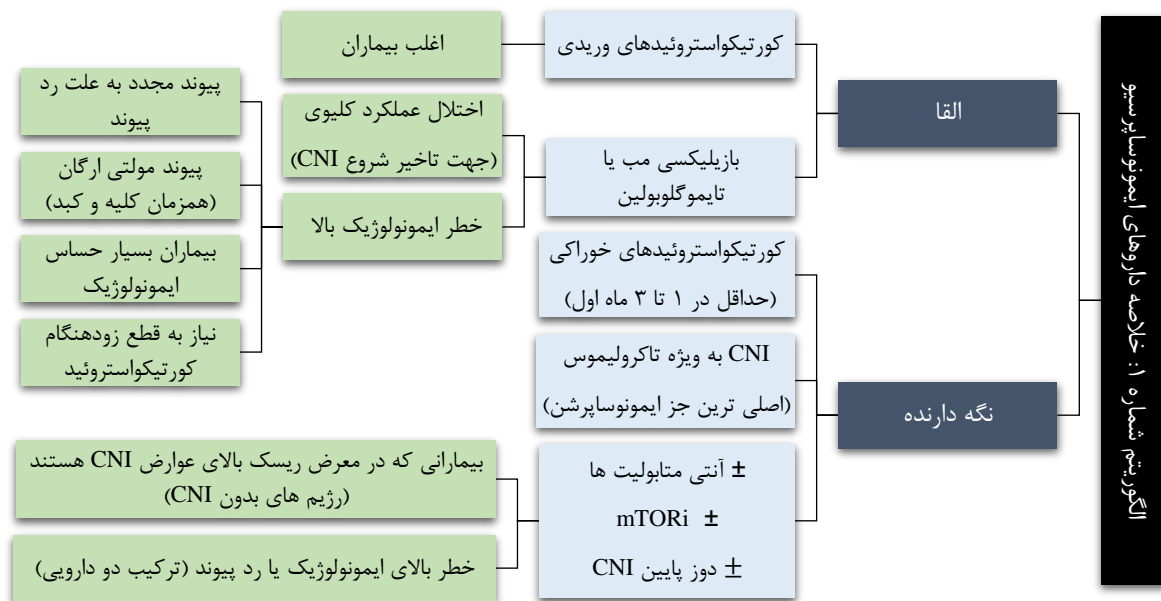
فصل اول: پروتکل های فارماکوتراپی رژیم ایمونوساپرسیو بعد پیوند	۶
فاز اولیه یا القا	۷
فاز نگهدارنده	۹
کاهش رژیم ایمونوساپرسیو	۹
کورتیکواستروئیدها	۱۱
آنتی متابولیت ها	۱۲
مهار کننده های کلسی نورین	۱۳
رژیم ایمونوساپرسیو در بیماران دچار نارسایی کلیه همزمان	۱۴
رژیم های حاوی MTOR	۱۷
رد پیوند	۲۴
رد پیوند از نوع وابسته به سلول های T	۲۴
رد از نوع وابسته به آنتی بادی	۲۷
پروتکل انجام پلاسمافرز	۲۹
پیوند مجدد	۳۱
فصل دوم: پیشگیری و درمان ترومبوز پس از پیوند کبد	۳۲
پیشگیری از وقایع ترومبوتیک	۳۳
درمان وقایع ترومبوتیک حاد	۳۵
آنتی کواگولانت های خوراکی جدید در پیوند کبد	۳۷
مدیریت داروهای آنتی کواگولانت و آنتی پلاکت برای پروسه های تشخیصی و درمانی	۳۹
فصل سوم: مدیریت بیماری های زمینه ای بعد از پیوند کبد	۴۴
بیماری های کبدی غیر الکلی و سندرم متابولیک	۴۵
هیپاتیت ب	۴۸
هیپاتیت سی	۵۱
هیپاتیت اتوایمیون	۵۵
کلانژیت اسکروزان اولیه	۵۶
بیماری التهابی روده در بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه	۵۶
سیروز صفراوی اولیه	۵۷
هیپاتوسلولار کارسینوما	۵۸
سندرم بودکیاری	۶۰
بیماری ویلسون	۶۰

۶۲.....	فصل چهارم: عفونت های بعد از پیوند.....
۶۳.....	غربالگری قبل پیوند.....
۶۳.....	غربالگری عفونت های باکتریایی.....
۶۶.....	غربالگری عفونت های ویروسی.....
۷۲.....	غربالگری عفونت های قارچی.....
۷۳.....	غربالگری عفونت های انگلی.....
۷۷.....	پیشگیری و درمان عفونت های باکتریایی.....
۷۷.....	عفونت های محل جراحی.....
۸۵.....	عفونت سل.....
۹۰.....	پیشگیری و درمان عفونت های ویروسی.....
۹۰.....	سایتومگالوویروس.....
۹۶.....	عفونت هرپس سیمپلکس.....
۱۰۰.....	عفونت واریسلا زوستر و هرپس زوستر.....
۱۰۴.....	ویروس اپشتین بار.....
۱۰۶.....	عفونت پاروویروس ب ۱۹.....
۱۰۷.....	پیشگیری و درمان عفونت های قارچی.....
۱۰۷.....	عفونت پنوموسیستیس جیرووسی یا پنوموسیستیس کارینی.....
۱۱۱.....	عفونت کاندیدا.....
۱۱۶.....	عفونت آسپرژیلوس مهاجم.....
۱۱۹.....	عفونت موکورمایکوزیس.....
۱۲۱.....	عفونت کریپتوکوکوس.....
۱۲۳.....	فصل پنجم: عوارض و مشکلات بعد از پیوند کبد.....
۱۲۴.....	عوارض متابولیک.....
۱۲۴.....	دیس لیپیدمی.....
۱۲۴.....	دیابت.....
۱۲۵.....	فشار خون بالا.....
۱۲۶.....	چاقی.....
۱۲۶.....	بیماری های قلبی عروقی.....
۱۲۶.....	عوارض متابولیک استخوانی.....
۱۳۰.....	زخمهای گوارشی.....
۱۳۱.....	مشکلات خونی بعد پیوند.....
۱۳۱.....	لکوپنی و نوتروپنی.....
۱۳۳.....	ترومبوسیتوپنی.....

۱۳۶.....	آنمی
۱۳۹.....	بدخیمی ها
۱۴۱.....	بیماری های لنفوپرولیفراتیو بعد پیوند
۱۴۴.....	فصل ششم: سایر جوانب سبک زندگی بیماران
۱۴۵.....	واکسیناسیون بیماران پیوند کبد
۱۵۰.....	ملاحظات تغذیه ای قبل و بعد از پیوند کبد
۱۵۳.....	فصل هفتم: شرح کامل داروهای ایمونوساپرسیو و سایر داروهای مورد استفاده پس از پیوند کبد
۱۵۴.....	داروهای پر خطر و ملاحظات مربوط به آن ها
۱۵۶.....	داروهای ایمونوساپرسیو و ایمونومودولاتور
۱۵۶.....	تاکرولیموس
۱۵۷.....	سیکلوسپورین
۱۶۶.....	مایکوفنولات
۱۶۹.....	آزاتیوپرین
۱۷۰.....	سیرولیموس
۱۷۱.....	اورولیموس
۱۷۵.....	کورتیکواستروئیدها
۱۷۵.....	تایموگلوبولین
۱۷۷.....	ریتوکسی ماب
۱۷۹.....	بورترزمیب
۱۸۰.....	ایمونو گلوبولین وریدی
۱۸۱.....	داروهای آنتی میکروبیال
۱۸۱.....	کوتریموکسازول
۱۸۳.....	آسیکلوویر
۱۸۴.....	وال آسیکلوویر
۱۸۵.....	گانسیکلوویر
۱۸۶.....	وال گانسیکلوویر
۱۸۷.....	فلوکونازول
۱۸۸.....	وریکونازول
۱۹۰.....	آمفوتریسین بی
۱۹۱.....	پوساکونازول

فصل اول: پروتکل های فارماکوتراپی رژیم ایمونوساپرسیو بعد پیوند

موفقیت پیوند کبد و طول عمر بیمار به عوامل مختلفی بستگی دارد که یکی از این عوامل، اثربخشی رژیم ایمونوساپرسیو بیمار است. رژیم ایمونوساپرسیو موثر به عنوان هسته اصلی دستیابی به پیامدهای بهینه پیوند کبد است. ظهور داروهای ایمونوساپرسیو ویژه و قدرتمند، از طریق کاهش رد حاد و مزمن، موفقیت پیوند را افزایش میدهد ولی سمیت بیشتری نیز دارد. رژیم ایمونوساپرسیو ایده آل برای هر فرد با در نظر گرفتن ویژگی های گیرنده پیوند، بیماری اولیه کبد و فعالیت سیستم ایمنی فرد تعیین می شود. رژیم های ایمونوساپرسیو بعد از پیوند یا درمان رد حاد پیوند در مراکز درمانی مختلف جهان تنوع زیادی دارد ولی به طور کلی شامل دو فاز induction یا القاء و فاز maintenance یا نگه دارنده است. (۱) خلاصه ای از انواع داروهای ایمونوساپرسیو که بعد از پیوند کبد استفاده میشود در الگوریتم شماره ۱ بیان شده است.



فاز اولیه یا القاء

برخلاف سایر پیوند اعضا، به خاطر ریسک پایین رد پیوند کبد، رژیم القاء معمولاً فقط شامل کورتیکواستروئید وریدی (متیل پردنیزولون) بلافاصله پس از پیوند به مدت چند روز و تا زمان شروع کورتیکواستروئیدهای خوراکی است. (۲) در برخی مراکز ۳ روز دوز بالای متیل پردنیزولون وریدی (۱ گرم) تجویز شده و سپس بلافاصله به ۲۰ میلی گرم پردنیزولون خوراکی تبدیل میشود و در برخی مراکز دیگر دوز بالای متیل پردنیزولون (۱ گرم) فقط در روز جراحی تجویز شده و دوزهای پایین متیل پردنیزولون وریدی تا روز ۵ بعد از پیوند ادامه یافته و سپس به ۲۰ میلی گرم پردنیزولون خوراکی تبدیل میشود. الگوریتم شماره ۲ بر حسب تجربه تیم پیوند کبد بیمارستان امام خمینی تهران و طبق روش دوم تدوین شده است.

رژیم های ایمونوساپرسیو قوی در فاز القاء پیوند کبد از اهمیت کمتری برخوردار است و برای بیماران بدون ریسک ایمونولوژیک بالا، به صورت روتین استفاده نمیشود. (۳) داروهای دیگر فاز القاء، مانند آنتی بادی های گیرنده IL-2^۱ (بازیلیکسی مب ۲۰ میلی گرم در طی شش ساعت بعد برقراری جریان خون در روز جراحی و ۲۰ میلی گرم در روز چهارم بعد پیوند)، و یا داروهای تخلیه

^۱ IL-2 Receptor Antibodies

کننده لنفوسیت ۲ مثل تایموجلوبولین (rATG^۳) معمولاً برای تأخیر در شروع مهارکننده های کلسی نورین (CNI^۴) در بیماران با اختلال عملکرد کلیه مورد استفاده قرار می گیرند. سایر کاربردهای این داروها در فاز القا برای افرادی است که در خطر ایمونولوژیک بالاتری قرار دارند (باکس شماره ۱ قسمت الف و ب) شامل: پیوند مجدد به علت رد پیوند، بیماران بسیار حساس از نظر ایمونولوژیک، پیوند چند عضو مثل پیوند همزمان کلیه و کبد. (۱، ۴-۶) طبق مطالعات (هرچند با شواهد بسیار کم و غیرقطعی)، استفاده از بازلیکسی ماب در مقایسه با کورتیکواستروئید در رژیم القاء بیماران پیوند کبد، سبب کاهش مرگ و میر و نارسایی بافت پیوندی میشود. (۷) علاوه بر این، به علت ریسک نوتروپنی بیشتر، عود بیشتر هیپاتوسلولار کارسینوما و ریسک بیشتر رد حاد پیوند در رژیم های حاوی تایموجلوبولین نسبت به رژیم های حاوی بازلیکسی ماب، بازلیکسی ماب داروی انتخابی برای رژیم القا می باشد. (۳، ۶) با این وجود، به دلیل اینکه این دارو در حال حاضر در ایران در دسترس نیست، به صورت روتین از کورتیکواستروئید ها یا در مواردی از rATG به عنوان رژیم القا استفاده میشود. در مورد دوز تجمعی مناسب تایموجلوبولین اتفاق نظر وجود ندارد ولی به نظر میرسد دو یا سه مرتبه rATG با دوز ۱/۵ mg/kg به صورت یک روز در میان برای رژیم القا مناسب باشد. (۸) برای اطلاعات تکمیلی در مورد رژیم ایمونوساپرسیو فاز القا به الگوریتم شماره ۲ مراجعه شود. شایان ذکر است که این یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز پیوند بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند ممکن است تفاوت هایی در این خصوص داشته باشد.

باکس شماره ۱: بیماران با خطر ایمونولوژیک بالا برای رد پیوند	
الف	<ul style="list-style-type: none"> • پیوند مجدد به دلیل graft loss ناشی از رد های مکرر • بیماران بسیار حساس از نظر ایمونولوژیک (شامل کراس مچ مثبت، سطح بالای DSA MFI^۵)
ب	<ul style="list-style-type: none"> • پیوند چند عضو مثل پیوند کلیه و کبد همزمان در بیماران دارای: <ul style="list-style-type: none"> ✓ کراس مچ مثبت ✓ سطح بالای DSA MFI ✓ HLA I, II Panel Reactive Antibody >10% علیه
ج	<ul style="list-style-type: none"> • پیوند به دلیل بیماری های کبدی وابسته به ایمنی (AIH^۶, PSC^۷, PBS^۸)

^۲ Lymphodepleting

^۳ rabbit Anti- Thymocyte Globulin

^۴ Calcineurin Inhibitor

^۵ Total Mean Fluorescent Intensity (MFI) of Donor-Specific Antibodies (DSA)

^۶ Autoimmune Hepatitis

^۷ Primary Sclerosing Cholangitis

^۸ Primary Biliary Cholangitis

فاز نگهدارنده

معمولا تمام بیماران پیوند کبد نیاز به دریافت مادام العمر داروهای ایمونوساپرسیو دارند ولی حداکثر نیاز به داروهای ایمونوساپرسیو در بازه زمانی بلافاصله بعد از پیوند است که معمولا ترکیبی از دو یا سه داروی ایمونوساپرسیو استفاده میشود. مبنای اصلی رژیم نگهدارنده CNI است که از بین آن ها تاکرولیموس نسبت به سیکلوسپورین در بهبود بقای بیمار و بافت پیوندی و جلوگیری از رد پیوند اثرات بهتری داشته و به عنوان انتخاب اول ترجیح داده می شود. (۹) سایر داروهایی که به عنوان درمان نگه دارنده استفاده میشوند عبارتند از: کورتیکواستروئیدهای خوراکی (پردنیزولون)، داروهای آنتی پرولیفراتیو (مایکوفنولات و در موارد محدودی آزاتیوپرین) و مهارکننده های تارگت راپامایسین (mTORi^۹) شامل سیرولیموس یا اورولیموس). ترکیب های مختلفی از داروهای ذکر شده میتوانند مورد استفاده قرار گیرند و انتخاب رژیم ایمونوساپرسیو مناسب برای هر بیمار بر حسب علت زمینه ای پیوند کبد و ریسک فاکتورهای ایمونولوژیک تعیین میشود. مدیریت طولانی مدت ایمونوساپرسیوها باید با هدف شناسایی نوع دارو و دوز مناسب آن جهت سرکوب پاسخ آلوایمنی و در عین حال به حداقل رساندن عوارض جانبی آنها باشد. (۱، ۴، ۵) برای اطلاعات تکمیلی در مورد رژیم ایمونوساپرسیو روتین بیماران به الگوریتم های شماره ۲ و ۳ مراجعه شود. شایان ذکر است که این یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز پیوند بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند ممکن است تفاوت هایی در این خصوص داشته باشد.

کاهش رژیم ایمونوساپرسیو

کبد پیوند شده تا حدی در برابر آسیب های ناشی از سیستم ایمنی تحمل ایجاد میکند، بنابراین معمولا نیاز به ایمونوساپرسیوترایی با گذشت زمان از پیوند کاهش می یابد. استراتژی های به حداقل رساندن رژیم ایمونوساپرسیو در بسیاری از بیماران به غیر از بیماران حساس از نظر ایمونولوژیک (باکس شماره ۲) قابل انجام است. در صورت پایدار بودن آزمایشات کبدی حداقل به مدت ۴ هفته، بهتر است استراتژی های کاهش دوز کورتیکواستروئیدها پس از حداقل یک تا سه ماه و کاهش دوز آنتی متابولیت ها پس از حداقل شش ماه در نظر گرفته شود. شایان ذکر است که جهت کاهش رژیم ایمونوساپرسیو نیاز به بیوپسی کبد نیست ولی بهتر است شروع کاهش داروهای ایمونوساپرسیو تدریجی و به صورت مرحله به مرحله باشد. در صورت افزایش آنزیم های کبدی، اولین اقدام بازگشت به رژیم ایمونوساپرشن قبلی است و در صورتی که پس از این اقدام همچنان تست های بیوشیمیایی کبدی بالا باشد، بایستی بیوپسی کبد از نظر رد تاخیری انجام گیرد. اگرچه ممکن است برخی از دریافت کنندگان پیوند کبد در نهایت تولرانس ایمونولوژیک بالایی به عضو پیوندی پیدا کنند (عدم نیاز به داروهای ایمونوساپرسیو) ولی قطع کامل ایمونوساپرسیو ها پیشنهاد نمیشود و اکثر بیماران در طول بقا پیوند، داروی ایمونوساپرسیو دریافت می کنند. (۱، ۵، ۱۰) بیماران که CNI با دوز مناسب را تحمل نمیکند و یا در ریسک بالای رد پیوند قرار دارند، کاندید مونتورایی در سال اول پیوند نیستند (باکس شماره ۲) و باید برای درمان از ترکیب دو دارو از بین کلاسهای دارویی CNI، آنتی متابولیت و یا دوز پایین کورتیکواستروئید استفاده کنند. بعد از یک سال، در شرایطی که این بیماران از نظر ایمونولوژیک ریسک پایینی داشته باشد و از مونتورایی سود ببرند، میتوان در مورد مونتورایی تصمیم گیری کرد. علاوه بر موارد ذکر شده، در برخی شرایط مثل استراتژی های حفظ کلیه، امکان استفاده از mTORi در کنار دوزهای پایین CNI وجود دارد که شرایط و الگوریتم های مربوط به استفاده از mTORi در بخش مربوطه به طور مفصل بحث شده است. (۱، ۱۰)

^۹ Mammalian Target Of Rapamycin Inhibitors

باکس شماره ۲: بیمارانی که کاندید مونوتراپی طی سال اول پیوند نیستند

(نیازمند دریافت CNI به همراه دوز پایین کورتیکواستروئید و یا آنتی متابولیت)

- پیوند مجدد به دلیل graft loss ناشی از رد های مکرر
- پیوند به دلیل بیماری های کبدی وابسته به ایمنی (هپاتیت اتوایمیون و PSC و PBC)
- پیوند کلیه و کبد همزمان
- بیماران بسیار حساس از نظر ایمونولوژیک (شامل کراس مچ مثبت، سطح بالای DSA MFI)
- دریافت دوزهای پایین تاکرولیموس (سطح خونی زیر ۵-۶ ng/mL) /سیکلوسپورین (سطح خونی زیر ۱۰۰ ng/mL) به علت عوارض کلیوی و یا سایر عوارض دارویی
- رد پیوند مقاوم به استروئید (ثابت شده با بیوپسی)
- وجود یک اپیزود قطعی رد پیوند وابسته به آنتی بادی

کورتیکواستروئیدها

استفاده از رژیم های فاقد کورتیکواستروئید یا قطع زودهنگام آن، ریسک دیابت و فشار خون را در بیماران پیوند کبد کاهش می دهد ولی در عین حال ریسک رد حاد پیوند، رد مقاوم به استروئید و نارسایی کلیوی را افزایش می دهد. در حال حاضر مدت زمان بهینه تجویز کورتیکواستروئید مشخص نیست و طبق مطالعات مختلف زمان قطع این داروها بر حسب شرایط کبد، بیماری های زمینه ای و رژیم ایمنونوساپرسیو بیمار میتواند از ۱ تا ۶ ماه تغییر کند. علاوه بر این، برخی بیماران ممکن است از دریافت طولانی مدت (حتی مادام العمر) کورتیکواستروئید با دوز پایین سود ببرند. (۱، ۵، ۱۱، ۱۲) نحوه انواع کاهش دوز پردنیزولون بر حسب بیماری های زمینه ای و سایر ویژگی های بیمار در جدول شماره ۱ به تفصیل آمده است. شایان ذکر است که این یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز پیوند بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند ممکن است تفاوت هایی داشته باشد.

جدول شماره ۱: تنظیم دوز پردنیزولون بر حسب بیماری زمینه ای

بیمارانی که نیازمند ادامه طولانی مدت استروئید هستند. شامل:		بیمارانی که از کاهش دوز و قطع سه ماهه سود میبرند.	اغلب بیماران از کاهش دوز یک ماهه سود میبرند.	زمان بعد پیوند	
<ul style="list-style-type: none"> بیماری کبدی وابسته به ایمنی شامل هپاتیت اتوایمیون، PSC و PBC پیوند کلیه و کبد همزمان بیماران حساس از نظر ایمنولوژیک (باکس شماره ۲) در شرایطی که امکان دریافت آنتی متابولیت در کنار CNI ندارند وجود هر بیماری زمینه ای نیازمند دریافت کورتیکواستروئید طولانی مدت (شامل IBD^{۱۰}) 		شامل: <ul style="list-style-type: none"> بیماران حساس از نظر ایمنولوژیک (باکس شماره ۱-الف) بیمارانی که تحت درمان با رژیم حاوی mTORi هستند (الگوریتم های شماره ۵-۸) 	به ویژه بیماران زیر: <ul style="list-style-type: none"> استئوپاتیت غیر الکلی هپاتیت ویروسی هپاتوسلولار کارسینوما دریافت رژیم القا آنتی بادی مونوکلونال یا پلی کلونال به دلیل مشکلات کلیوی 		
۲۰ میلی گرم	هفته ۲	۲۰ میلی گرم	۲۰ میلی گرم	روز ۷-۱۱	ماه ۱
۱۷/۵ میلی گرم	هفته ۳	۱۵ میلی گرم	۱۵ میلی گرم	روز ۱۲-۱۶	
		۱۲/۵ میلی گرم	۱۰ میلی گرم	روز ۱۷-۲۱	
۱۵ میلی گرم	هفته ۴	۱۰ میلی گرم	۵ میلی گرم	روز ۲۲-۲۵	
			۲/۵ میلی گرم	روز ۲۶-۳۰	
۱۲/۵ میلی گرم	هفته ۵ و ۶	۷/۵ میلی گرم	-	هفته ۵ و ۶	ماه ۲ و ۳*
۱۰ میلی گرم	هفته ۷ و ۸	۵ میلی گرم	-	هفته ۷ و ۸	
۷/۵ میلی گرم	هفته ۹ و ۱۰	۲/۵ میلی گرم	-	هفته ۹ و ۱۰	
۵ میلی گرم	هفته ۱۱ و ۱۲	۲/۵ میلی گرم یک روز در میان	-	هفته ۱۱ و ۱۲	
ادامه ۵ میلی گرم	بعد از ۳ ماه	-	-	بعد از ۳ ماه	
* در صورتی که تصمیم به قطع پردنیزولون طی ۱ تا ۳ ماه (متوسط ۲ ماه) باشد میتوان دوزهای ذکر شده در ماه ۱ تا ۳ را به جای هر دو هفته به صورت هفتگی کاهش داد.					
* توجه شود در هر مرحله از کاهش دوز پردنیزولون در صورتی که بیمار دچار علائم قطع کورتیکواستروئید شامل افت فشار خون، بی اشتها، تهوع و استفراغ، درد شکم، افت قند خون بدون علت دیگر، تب بدون علت دیگر، هایپوناترمی، هایپرکالمی و یا سایر علائم شود، کاهش دوز به صورت آهسته صورت گیرد.					

آنتی متابولیت ها

آنتی متابولیت ها معمولا در بیماران با ریسک بالای رد پیوند، جهت کاهش ریسک رد پیوند در کنار CNI به کار می روند. همچنین در رژیم هایی که برای جلوگیری از عوارض کلیوی CNI و جلوگیری از عود هپاتوسلولار کارسینوما، دوز CNI باید کاهش یابد، استفاده میشوند. شایان ذکر است که مونوتراپی با آنتی متابولیت ها (بدون CNI) به دلیل ریسک بالای رد پیوند پیشنهاد نمیشود. در مورد زمان کاهش دوز و قطع آنتی متابولیت ها نیز اتفاق نظر وجود ندارد. زمان کاهش دوز و قطع دارو، طبق مطالعات از سه ماه تا یک سال بعد پیوند و حتی طولانی تر، متغیر است ولی در اغلب مطالعات کاهش دوز آنتی متابولیت ها از ۶ ماه بعد پیوند صورت گرفته است. (۱، ۶) دوز مایکوفنولات برحسب زمان سپری شده از پیوند، وجود عفونت، شمارش گلبول های سفید (WBC)^{۱۱}، شمارش نوتروفیل (ANC)^{۱۲} و پلاکت (PLT)^{۱۳} متغیر است. (جدول شماره ۲)

شایان ذکر است که این یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز پیوند بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند ممکن است تفاوت هایی در این خصوص داشته باشد.

جدول شماره ۲: تنظیم دوز مایکوفنولات بر حسب شرایط بیمار و زمان بعد پیوند

دوز کاهش یافته			دوز معمول دارو	زمان بعد پیوند
PLT(μ L) $<$ ۲۵۰۰۰ یا WBC(μ L) $<$ ۱۰۰۰ ANC(μ L) $<$ ۵۰۰ سپسیس شدید	۲۵۰۰۰ $<$ PLT(μ L) $<$ ۵۰۰۰۰ یا WBC(μ L) $<$ ۲۰۰۰ یا ANC(μ L) $<$ ۱۰۰۰	۵۰۰۰۰ $<$ PLT (μ L) $<$ ۱۵۰۰۰۰ یا WBC (μ L) $<$ ۴۰۰۰ یا ANC (μ L) $<$ ۲۰۰۰ سپسیس		
قطع دارو	مایکوفنولات موفتیل ۵۰۰ mg QD-BD مایکوفنولات سدیم ۳۶۰ mg QD-BD	مایکوفنولات موفتیل ۵۰۰ mg BD-TDS مایکوفنولات سدیم ۳۶۰ mg BD-TDS	مایکوفنولات موفتیل ۱۰۰۰ mg BD-TDS مایکوفنولات سدیم ۷۲۰ mg BD-TDS	از زمان پیوند تا ماه ۳
قطع دارو	مایکوفنولات موفتیل ۵۰۰ mg QD مایکوفنولات سدیم ۳۶۰ mg QD	مایکوفنولات موفتیل ۵۰۰ mg QD مایکوفنولات سدیم ۳۶۰ mg QD	مایکوفنولات موفتیل ۵۰۰ mg BD مایکوفنولات سدیم ۳۶۰ mg BD	ماه ۴ تا ۶
بیمارانی که کاندید مونوتراپی در سال اول پیوند نیستند (باکس شماره ۲): بر اساس ریسک ایمونولوژیک بیماران، تنظیم دوز طبق ماه ۱-۳ یا ۳-۶ صورت میگیرد				
شروع تدریجی برای قطع دارو				
بیمارانی که کاندید مونوتراپی در سال اول پیوند نیستند (باکس شماره ۲): بر اساس ریسک ایمونولوژیک بیماران، تنظیم دوز طبق ماه ۱-۳ یا ۳-۶ صورت میگیرد				
در صورتی که بیمار رژیم القا با تایموگلوبولین دریافت کند، در حین دریافت تایموگلوبولین مایکوفنولات میتواند قطع شود و یا دوز دارو به ۳۶۰ یا ۵۰۰ mg QD-BD کاهش یابد.				
در صورتی که بیمار کاندید دریافت PPI باشد، به دلیل تداخل بین داروها، مایکوفنولات سدیم نسبت به مایکوفنولات موفتیل ترجیح است.				

^{۱۱} White Blood Cell

^{۱۲} Absolute Neutrophil Count

^{۱۳} Platelet

مهار کننده های کلسی نورین

پس از ۶ ماه در صورتی که وضعیت بیمار پایدار باشد و واقعه ای از رد پیوند تجربه نکند، مونوتراپی با CNI میتواند مدنظر قرار گیرد. CNI ها اصلی ترین داروهای رژیم ایمنوساپرسیو بیمار هستند و بهتر است تا پایان عمر با دوز پایین ادامه یابند. سطح خونی تراف داروهای CNI در بیماران پیوند کبد بر حسب زمان سپری شده از پیوند و نیز شرایط بیمار در جدول شماره ۳ آورده شده است. (۱، ۵) شایان ذکر است که این یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز پیوند بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند ممکن است تفاوت هایی در این خصوص داشته باشد.

شایان ذکر است که دو نوع سریع رهش و آهسته رهش تاکرولیموس از نظر اثربخشی و عوارض جانبی تفاوت معنا داری ندارند ولی فرم آهسته رهش پایداری بیمار به دارو را افزایش میدهد. (۱، ۱۳) فرم آهسته رهش تاکرولیموس ترجیحا از دو ماه بعد پیوند (با نسبت یک به یک دوز معادل روزانه فرم سریع رهش) آغاز گردد. در صورتی که به هر دلیلی تاکرولیموس آهسته رهش در زمان کمتر از ۲ ماه پس از پیوند کبد شروع شود، دوز دارو حدود ۲۰-۳۰٪ بیش از مقدار مصرفی روزانه سریع رهش مد نظر قرار گیرد.

جدول شماره ۳: سطح تراف تاکرولیموس / سیکلوسپورین بر حسب شرایط بیمار و زمان بعد پیوند *

زمان بعد پیوند	نوع دارو	بیمارانی که رژیم القا آنتی بادی مونوکلونال یا پلی کلونال دریافت نکرده اند (اغلب بیماران)	بیمارانی که رژیم القا بازلیکسیمب یا تایموگلوبولین به هر دلیلی غیر خطر ایمونولوژیک بالا دریافت کرده اند
بعد پیوند تا انتهای ماه ۱	تاکرولیموس	۱۲-۸ng/mL	۱۰-۶ng/mL
ماه ۲ و ۳	سیکلوسپورین	۳۰۰-۲۰۰ng/mL	۲۵۰-۱۵۰ng/mL
	تاکرولیموس	۱۰-۸ng/mL	۸-۶ng/mL
ماه ۴ تا ۶	سیکلوسپورین	۲۵۰-۲۰۰ng/mL	۲۰۰-۱۵۰ng/mL
	تاکرولیموس	۸-۶ng/mL	۶-۵ng/mL
ماه ۷ تا ۱۲	سیکلوسپورین	۲۰۰-۱۵۰ng/mL	۱۵۰-۱۲۰ng/mL
	تاکرولیموس	۸-۶ng/mL	۶-۵ng/mL
بعد از ۱ سال	تاکرولیموس	۶-۴ng/mL	۵-۳ng/mL
	سیکلوسپورین	۱۰۰-۸۰ng/mL	۱۰۰-۸۰ng/mL

ترجیحا پیشنهاد میشود در هر بازه زمانی، در انتهای آن بازه، سطح خونی دارو به سمت نیمه پایین محدوده باشد.

*توجه شود که سطوح درج شده در این جدول برای رژیم های حاوی mTORi نیست و در صورتی که رژیم حاوی mTORi دریافت میکند جهت تنظیم

سطح سطح تراف تاکرولیموس / سیکلوسپورین به الگوریتم های شماره ۵ تا ۸ مراجعه شود.

رژیم ایمونوساپرسیو در بیماران دچار نارسایی کلیه همزمان

شیوع آسیب حاد کلیه (AKI^{۱۴}) بعد از پیوند کبد از ۱۷ تا ۹۴٪ متغیر است. علل مختلف حین جراحی پیوند کبد همانند ناپایداری همودینامیک، آسیب ناشی از ایسکمی-پرفیوژن مجدد، اختلال اولیه بافت پیوندی، داروهای نفروتوکسیک و کلامپ ونا کاوا منجر به AKI بعد از جراحی میشوند. تشخیص و طبقه بندی AKI در بیماران مبتلا به بیماری کبد طبق معیارهای KDIGO^{۱۵} انجام می شود. میزان مرگ و میر، عفونت ها و عوارض خاص سیروز با افزایش شدت AKI افزایش می یابد.

ایمونوساپرسیو تراپی با CNI یکی از مهم ترین علل ایجاد بیماری مزمن کلیه (CKD^{۱۶}) بعد از پیوند کبد است و شدت بیماری طبق معیار KDIGO تعیین می شود. CKD مرحله ۳ به بالا در ۳۶-۵۷٪ بیماران و مرحله ۴ به بالا در ۴/۵-۲۵٪ از بیماران بعد پیوند کبد رخ میدهد. بیماران با مرحله ۴ و بالاتر CKD مورتالیتیه بالاتری نسبت به بقیه دارند. اگرچه در حال حاضر کراتینین سرم برای ارزیابی عملکرد کلیه ها و محاسبه فیلتراسیون گلومرولی (GFR^{۱۷}) مورد استفاده قرار می گیرد، ولی به دلیل تخمین بیشتر GFR در بیماران پیوندی (به ویژه در بیمارانی که سوء تغذیه و احتباس مایعات دارند)، GFR باید با احتیاط بیشتری در این بیماران تفسیر شود. طبق دستورالعمل های سازمان های معتبر جهانی، تخمین GFR قبل از پیوند کبد توسط معادله MDRD-6 و بعد از گذشت سه ماه از پیوند توسط MDRD-4,6 و یا CKD-EPI توصیه میشود. رژیم های بر پایه CNI با کاهش ۱۳-۲۳٪ عملکرد کلیه همراه است. بنابراین جهت حفظ عملکرد کلیه در بیماران دچار بیماری کلیوی همزمان، باید تغییراتی در رژیم ایمونوساپرسیو صورت گیرد. (۱، ۴) سه راهکار جهت پیشگیری از مشکلات کلیوی در بیماران پیوند کبد وجود دارد: (۱۴، ۱۵)

- استفاده از رژیم های القا مثل بازلیکسیمب و یا تایموجلوبولین (در صورت عدم دسترسی به بازلیکسیمب) جهت به تاخیر انداختن شروع CNI به مدت ۵ تا ۱۰ روز بعد پیوند
- استفاده از رژیم ایمونوساپرسیو چند دارویی جهت حذف یا کاهش دوز CNI با تجویز آنتی متابولیت ها
- استفاده از رژیم ایمونوساپرسیو چند دارویی جهت حذف یا کاهش دوز CNI با تجویز mTORi

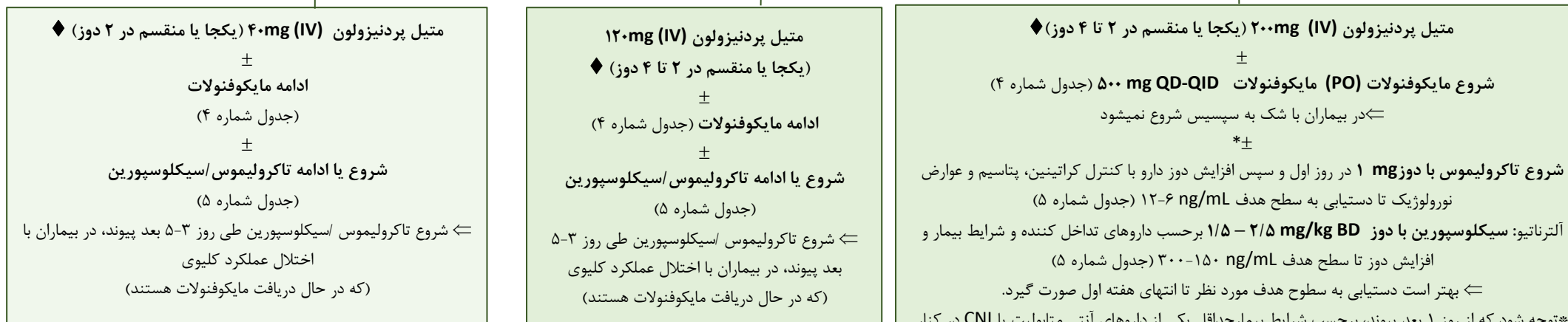
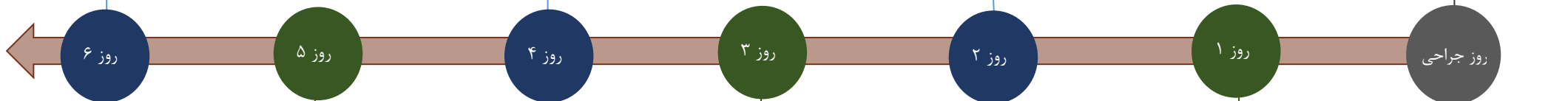
^{۱۴} Acute Kidney Injury

^{۱۵} Kidney Disease Improving Global Outcomes

^{۱۶} Chronic Kidney Disease

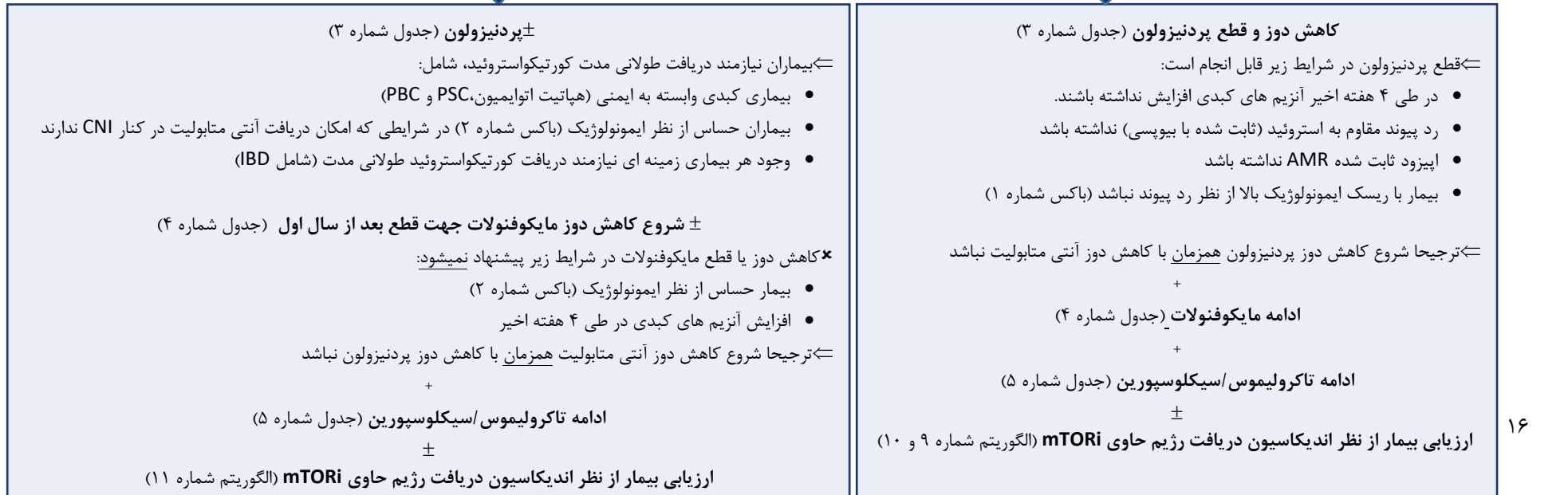
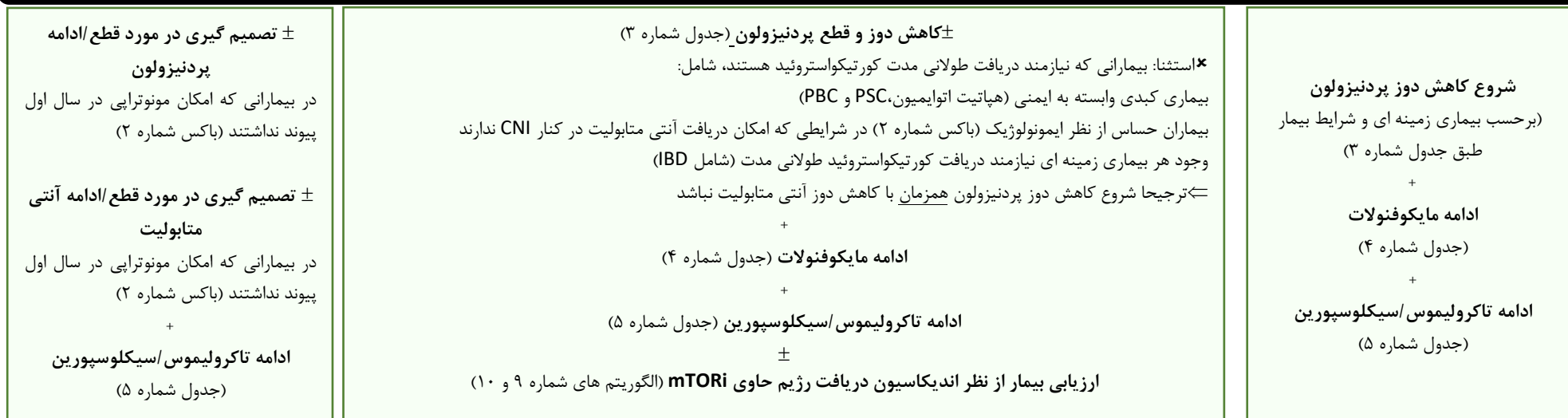
^{۱۷} Glomerular Filtration Rate

الگوریتم شماره ۲: رژیم ایمونوساپرسیو روتین بیمار پیوند کبد در طی هفته اول



◆ استفاده از استروئید وریدی بعد از سه روز و تحمل خوراکی بیمار الزامی نیست. در برخی مراکز دوزهای بالای کورتیکواستروئید وریدی (۱ گرم) به مدت ۳ روز تجویز شده و بلافاصله به ۲۰mg پردنیزولون خوراکی کاهش میابد.

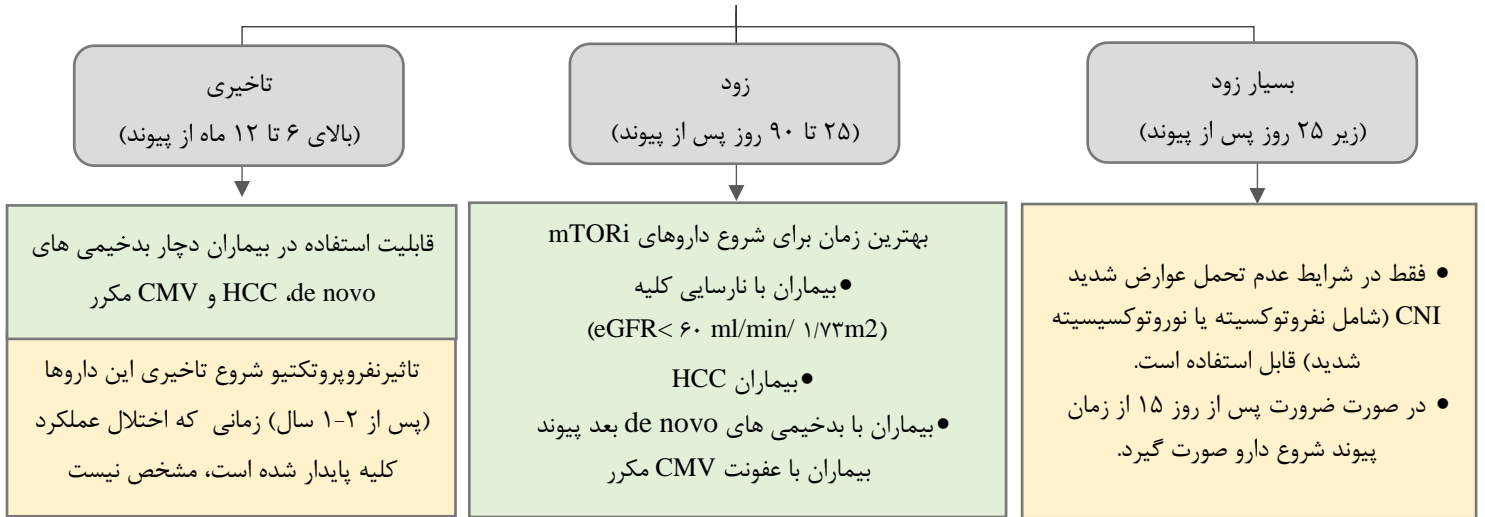
الگوریتم شماره ۳: رژیم ایمونوساپرسیو روتین بیمار پیوند کبد در طی سال اول



رژیم های حاوی mTORi

الگوریتم شماره ۴: کاربردها، موارد منع مصرف و نکات مربوط به مصرف mTORi در بیماران پیوند کبد

انواع رژیم های حاوی mTORi برحسب زمان شروع این داروها



نکات مصرف mTORi ها

- در اغلب پروتکل ها mTORi در کنار دوز پایین CNI قرار دارد مگر در شرایط خاصی همانند بدخیمی های de novo بعد پیوند شامل PTLD، بدخیمی های خارج کبدی، کنسر پوست غیرملانوم و HCC راجعه.
- حذف CNI و مونوتراپی با mTORi در سال اول پیوند پیشنهاد نمیشود و در صورت ضرورت حذف CNI، بایستی mTORi در کنار سایر داروهای ایمنوساپرسیو همانند مایکوفنولات و یا استروئید استفاده شود.
- در صورت نیاز به حذف CNI، قطع تدریجی پس از ۴ - ۱۲ هفته همپوشانی با mTORi پیشنهاد میشود.
- قطع CNI طی ۳-۴ ماه اول پیوند به علت به دلیل ریسک رد پیوند پیشنهاد نمیشود.

بیمارانی که نباید رژیم mTORi دریافت کنند

- بارداری و شیردهی
- سابقه رد پیوند مکرر یا با گرید بالا و یا سابقه رد پیوند مقاوم به استروئید
- اختلالات متابولیک کنترل نشده (کلسترول بالای 350 mg/dL ، تریگلیسیرید بالای 350 mg/dL)
- اختلالات مغز استخوان ($ANC < 1000/\text{mm}^3$ ، $WBC < 2000/\text{mm}^3$ ، $Hb < 8 \text{ g/dl}$ ، $PLT < 50000/\text{mm}^3$)
- عدم عملکرد مناسب کبد پیوندی ($AST > 3 \text{ ULN}$ ، $ALT > 3 \text{ ULN}$ ، $\text{Total bilirubin} > 3 \text{ ULN}$ ، $ALP > 5 \text{ ULN}$)
- وجود عفونت های کنترل نشده و عفونت زخم
- پنمونی بینابینی

بیمارانی که بهتر است رژیم mTORi دریافت نکنند

- پیوند مجدد
- پیوند در زمینه بیماری های ایمنولوژیک (PBC, PSC, AIH)
- پروتئینوری بالای ۱ گرم در روز یا انجام دیالیز (برای بیمارانی که جهت نارسایی کلیه قرار است این دارو را دریافت کنند)
- ترومبوز وریدها و شریان های کبدی ویا ترومبوز ورید پورت
- بیماران با پیوند گروه خونی ناسازگار
- پیوند مولتی ارگان

داروی ایمونوساپرسیو انتخابی در بیماران پیوند کبد CNI ها هستند ولی به دلیل عوارض کلیوی، نوروکسیسیته و ریسک بدخیمی هایی که با این دسته دارویی ایجاد میشود، استراتژی های متعددی جهت جایگزینی mTORi ها به جای CNI در سال های اخیر ایجاد شده است. (الگوریتم شماره ۴) کاهش دوز CNI ها با شروع زودهنگام (زیر یک سال) mTORi سبب بهبود عملکرد کلیه میشود. (۶، ۱۶) از طرفی رژیم های حاوی mTORi اثرات آنتی پرولیفراتیو در *in vitro* و *in vivo* نشان داده و سبب کاهش بدخیمی های *de novo* بعد پیوند میشوند. بنابراین استفاده از این رژیم ها در بیماران با بدخیمی های *de novo* پیشنهاد میشود. (۱۶) از مهم ترین بدخیمی ها میتوان به هیپاتوسلولار کارسینوما (HCC)^{۱۸} اشاره کرد. رژیم های حاوی mTORi سبب کاهش عود HCC، مرگ و میر کلی، مرگ و میر ناشی از عود HCC و افزایش DFS^{۱۹} بدون عارضه جانبی خاص در بیماران دارای HCC در ۳ تا ۵ سال اول پیوند میشوند (۱۷-۱۹) و میتوانند برای جلوگیری از عود مجدد HCC بعد از پیوند کبد استفاده شوند. (۱۶) در نهایت، این داروها اثرات ضد سایتومگالوویروس (CMV^{۲۰}) قوی دارند و رژیم *preemptive* برای پروفیلاکسی CMV در این بیماران استراتژی مناسبی است. (۲۰)

انواع رژیم های حاوی mTORi

بر حسب زمان شروع mTORi به چند دسته تقسیم میشوند:

- بسیار زود (زیر ۲۵ روز بعد پیوند): شروع بسیار زودهنگام mTORi به دلیل عوارض احتمالی افزایش ترومبوز شریان کبدی، افزایش رد پیوند و مرگ و میر بالاتر که با سیرولیموس گزارش شده است به صورت روتین پیشنهاد نمیشود. هر چند مطالعات موفقیت آمیز با اورولیموس گزارش شده است (۲۱) ولی با توجه به نگرانی های موجود فقط در بیمارانی باید مورد استفاده قرار گیرد که دچار نوروکسیسیته و یا نوروکسیسیته شدید این داروها هستند و به دلیل مشکلاتی (مثل عفونت، نوتروپنی و یا ترومبوسیتوپنی) قادر به دریافت دوز کامل مایکوفنولات نیستند. توجه شود که این رژیم طی ۱۵ روز اول بعد از پیوند توصیه نمیشود. (۲۲-۲۵) به الگوریتم شماره ۵ مراجعه شود. شایان ذکر است که این یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز پیوند بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند ممکن است تفاوت هایی در این خصوص داشته باشد.
- زود (5 ± 30 روز بعد پیوند): شروع زود mTORi و کاهش یا قطع CNI سبب بهبود زودهنگام و طولانی مدت وضعیت کلیوی بیمار میشود و برای بیمارانی که حفظ عملکرد کلیوی بلافاصله بعد عمل مهم است، میتواند مورد استفاده واقع شود. این رژیم اثربخشی مناسبی طی ۳ سال مطالعه داشته است و در بیماران با نارسایی کلیه، بدخیمی ها و احتمالاً هیپاتیت ویروسی میتواند انتخاب مناسبی باشد. (۱، ۲۶-۳۲) به الگوریتم های شماره ۶ و ۷ مراجعه شود. شایان ذکر است که این یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز پیوند بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند ممکن است تفاوت هایی در این خصوص داشته باشد.
- تاخیری (بالای یک سال): در حال حاضر تاثیر این مداخله در بهبود عملکرد کلیه به ویژه در بیماران با eGFR کمتر از $2 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ مشخص نیست و در بیماران دچار بدخیمی، سایتومگالوویروس مقاوم به درمان و احتمالاً هیپاتیت ویروسی میتواند انتخاب مناسبی باشد. (۱، ۱۶، ۲۳) به الگوریتم شماره ۸ مراجعه شود. شایان ذکر است که این یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز پیوند بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند ممکن است تفاوت هایی در این خصوص داشته باشد.

^{۱۸} Hepatocellular Carcinoma

^{۱۹} Disease Free Survival

^{۲۰} Cytomegalovirus

نکات مربوط به رژیم های حاوی mTORi

رژیم های با استراتژی کاهش دوز CNI

- در صورتی که کاهش دوز تاکرولیموس قبل دستیابی به سطح هدف اورولیموس صورت گیرد، ریسک رد حاد پیوند بیشتر میشود. (۲۲) با توجه به تداخلات فارماکوکینتیکی مختلف بین داروها، دوز تاکرولیموس نباید پیش از دستیابی سطح اورولیموس به هدف مورد نظر (بالای ۳ng/ml) کاهش یابد ولی دوز سیکلوسپورین همزمان با تجویز اورولیموس بایستی کم شود. (۱۶)

رژیم های با استراتژی قطع کامل CNI

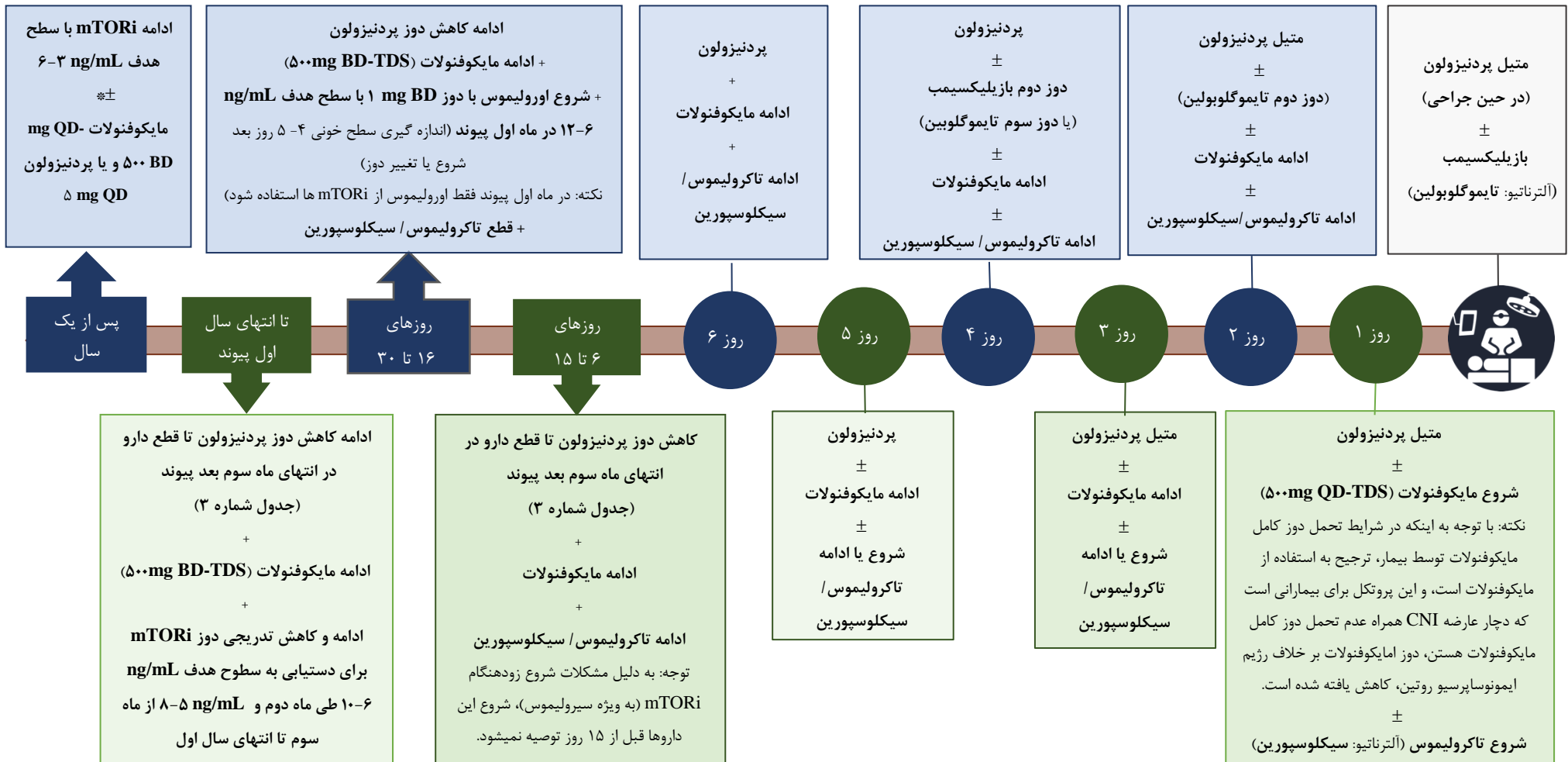
- در صورت نیاز به قطع CNI، به ویژه در چند ماه اول پیوند، کاهش آهسته دوز و قطع CNI پس از ۴ تا ۸ هفته همپوشانی با mTORi توصیه میشود. (۳، ۲۷، ۳۰، ۳۳)
- قطع کامل CNI با افزایش ۱۰-۲۰٪ ریسک رد حاد پیوند کبد، بر حسب زمان قطع دارو، همراه است بنابراین مونوتراپی mTORi بدون فاز القا و یا سایر داروهای همراه، به صورت روتین در سال اول پیوند توصیه نمیشود. (۱۶) در شرایط ایجاد نوروтокسیسیته یا نفروتوکسیسیته شدید ناشی از CNI در سال اول، ترجیحا mTORi همراه مایکوفنولات یا کورتیکواستروئید پیشنهاد میگردد. (۳، ۲۷، ۳۰، ۳۳)
- مونوتراپی اورولیموس در نفروتوکسیسیته ناشی از CNI در ۸۰٪ بیماران یک سال پس از پیوند کبد قابل انجام است و تاثیر این تغییر در عملکرد کلیه بیمار، به زمان سپری شده از پیوند و عملکرد کلیه بستگی دارد. (۱۶)

مشکلات مربوط به رژیم های حاوی mTORi

- طبق شواهد با کیفیت پایین، سیرولیموس به همراه تاکرولیموس در مقایسه با تاکرولیموس تنها، باعث از دست رفتن بیشتر بافت پیوندی و مرگ و میر بیماران شده است ولی در مورد ترکیب اورولیموس و تاکرولیموس چنین مشکلی گزارش نشده است. (۳۴) به همین دلیل در انتخاب استراتژی های این کتاب از اورولیموس به عنوان داروی mTORi انتخابی استفاده شده است.
- mTORi ممکن است سبب افزایش برخی عوارض از جمله دیس لیپیدمی وابسته به دوز، پروتئینوری و مشکلات مربوط به زخم شود. علاوه بر این، ریسک ترومبوز شریان کبدی و نیز رد پیوند در رژیم های بر پایه سیرولیموس گزارش شده است که خوشبختانه رژیم های حاوی اورولیموس این دو عارضه را در مقایسه با رژیم های استاندارد افزایش نداده اند. (۲۲، ۳۵، ۳۶)
- در مطالعات مختلف قطع دارو ناشی از عوارض جانبی در رژیم های حاوی mTORi نسبت به سایر ایمونوساپرسیو ها (به ویژه در رژیم های شروع تاخیری) بیشتر بوده است. (۳۶)
- در صورت ایجاد عوارض خونی شدید همانند نوتروپنی (شمار نوتروفیل زیر ۱۰۰۰)، لکوپنی (شمار لکوسیت زیر ۲۰۰۰) و ترومبوسیتوپنی (شمار پلاکت زیر ۵۰۰۰۰) کاهش دوز mTORi یا قطع آن استراتژی مناسبی است به ویژه اگر سطح خونی دارو بالاتر از سطح هدف یعنی ۳-۸ ng/mL باشد. (۱۶)

الگوریتم شماره ۵: شروع بسیار زود (زیر ۲۵ روز) mTORi و قطع CNI

فقط در شرایطی میتوان از این استراتژی استفاده کرد که بیمار دچار عارضه خیلی شدید CNI شده باشد و امکان تجویز داروی دیگر غیر mTORi (شامل مایکوفنولات با دوز کامل ۲-۳ گرم در روز) نباشد. توجه: دوز داروها (به جز مایکوفنولات) تا زمان شروع mTORi طبق رژیم ایمونوساپرسیو روتین بیماران می باشد. (الگوریتم شماره ۵)

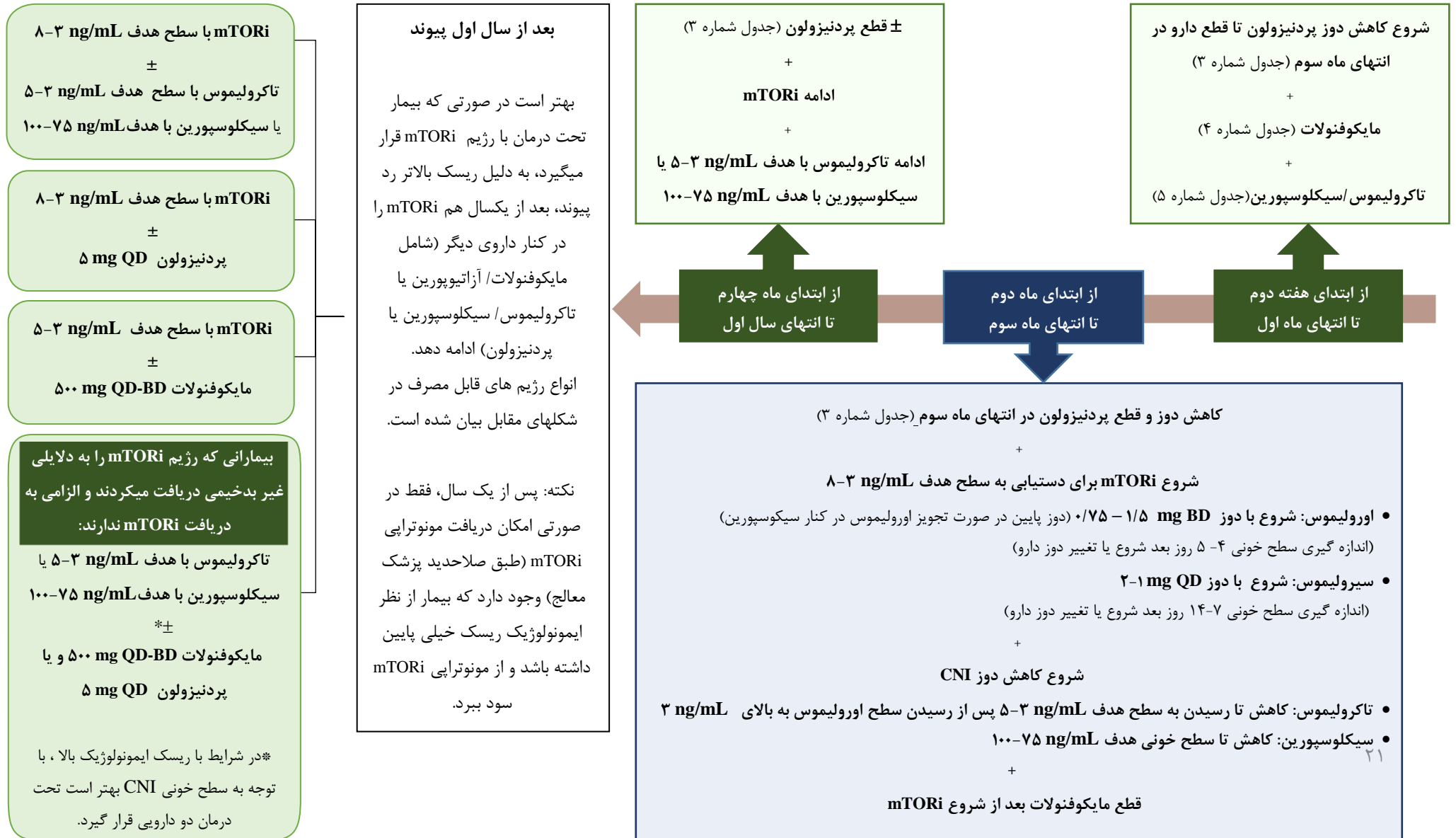


*بهبتر است در صورتی که بیمار تحت درمان با رژیم mTORi قرار میگیرد، به دلیل ریسک بالاتر رد پیوند، بعد از یکسال هم mTORi را در کنار داروی دیگر ادامه دهد.
نکته: پس از یک سال، فقط در صورتی امکان دریافت مونوتراپی mTORi (طبق صلاحدید پزشک معالج) وجود دارد که بیمار از نظر ایمونولوژیک ریسک خیلی پایین داشته باشد و از مونوتراپی mTORi سود ببرد.

الگوریتم شماره ۶: شروع زود هنگام (یک تا سه ماه) mTORi و کاهش دوز CNI

بیمارانی که از این رژیم سود میبرند: ۱. نارسایی کلیوی ۲. HCC با ریسک عود پایین ۳. بیماران با CMV راجعه

توجه: دوز داروها تا زمان شروع mTORi طبق رژیم ایمونوساپرسیو روتین بیماران می باشد. (الگوریتم شماره ۵ و ۶)

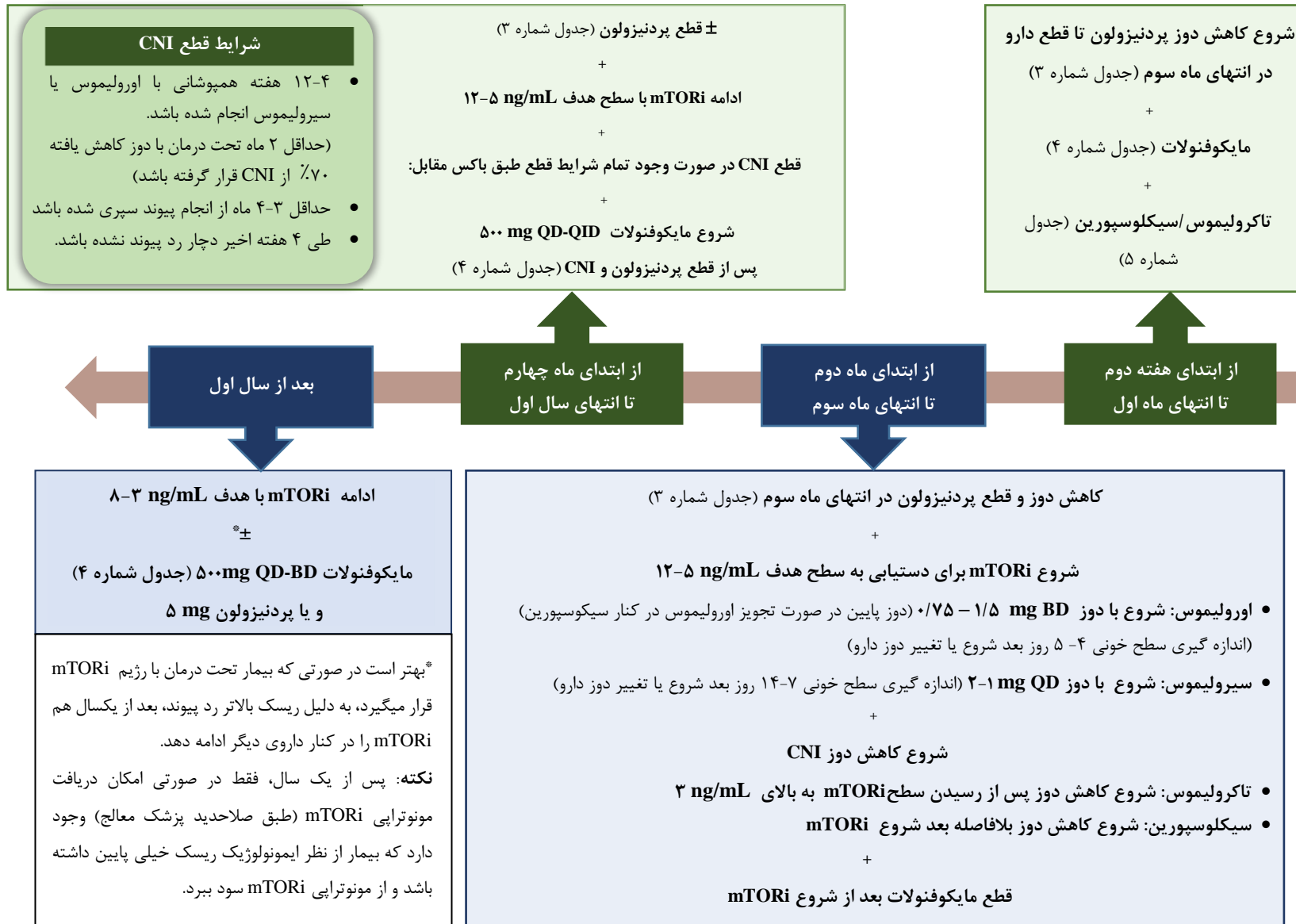


الگوریتم شماره ۷: شروع زود mTORi و در ادامه قطع CNI

بیمارانی که از این رژیم سود میبرند:

۱. بیماران با بدخیمی های de novo (کنسرخارج کبدی، کنسر پوست غیر ملانوم و PTLD)
 ۲. HCC راجعه
 ۳. متاستازهای کلورکتال
 ۴. پری هیلار کلانژیوکارسینوما
 ۵. تومورهای نورواندوکراین
 ۶. CMV راجعه

توجه: دوز داروها تا زمان شروع mTORi طبق رژیم ایمونوساپرسیو روتین بیماران می باشد. (الگوریتم شماره ۵ و ۶)



الگوریتم شماره ۸: شروع تاخیری (بیش از ۶-۱۲ ماه) قطع mTORi و CNI

بیمارانی که از این رژیم سود میبرند:

۱. بیماران با بدخیمی های de novo (کنسرخارج کبدی، کنسر پوست غیر ملانوم و PTLD)
۲. هیپاتوسلولار کارسینوما
۳. متاستازهای کلورکتال
۴. پری هیلار کلانژیوکارسینوما
۵. تومور های نورواندوکراین
۶. سائیتومگالوویروس مکرر
۷. بیماران با نارسایی کلیه ناشی از CNI

نکته: اثربخشی شروع تاخیری (بعد ۱ تا ۲ سال) رژیم های حاوی mTORi در بیماران با اختلال عملکرد کلیه مشخص نیست. توجه: دوز داروها تا زمان شروع mTORi طبق رژیم ایمونوساپرسیو روتین بیماران می باشد. (الگوریتم شماره ۵ و ۶)

شروع mTORi برای دستیابی به سطح هدف ۳-۸ ng/mL در بازه تجویز همزمان با CNI و سطح ۶-۱۰ ng/mL در صورت قطع کامل CNI

- اورولیموس: شروع با دوز ۱/۵ - ۰/۷۵ mg BD (دوز پایین در صورت تجویز اورولیموس در کنار سیکوسپورین) (اندازه گیری سطح خونی ۴-۵ روز بعد شروع یا تغییر دوز دارو)

- سیرولیموس: شروع با دوز ۱-۲ mg QD (اندازه گیری سطح خونی ۷-۱۴ روز بعد شروع یا تغییر دوز دارو)

+

شروع کاهش دوز CNI و قطع CNI بعد رسیدن mTORi به سطح درمانی مورد نظر و بعد از حدود ۱-۲ هفته همپوشانی

(در مورد تاکرولیموس شروع کاهش دوز پس از رسیدن سطح mTORi به بالای ۳ ng/mL)

و در مورد سیکوسپورین شروع کاهش دوز بلافاصله بعد شروع mTORi است)

+

قطع مایکوفنولات بعد از شروع mTORi (در مدت زمان همپوشانی CNI با mTORi)

شروع مجدد مایکوفنولات با دوز ۵۰۰ mg QD-QID پس از قطع CNI (جدول شماره ۴)

بعد از سال اول

از ابتدای ماه ۶ تا انتهای سال اول پیوند

شروع mTORi برای دستیابی به سطح هدف ۶-۱۰ ng/mL

- اورولیموس: شروع با دوز ۱/۵ - ۰/۷۵ mg BD (دوز پایین در صورت تجویز اورولیموس در کنار سیکوسپورین) (اندازه گیری سطح خونی ۴-۵ روز بعد شروع یا تغییر دوز دارو)

- سیرولیموس: شروع با دوز ۱-۲ mg QD (اندازه گیری سطح خونی ۷-۱۴ روز بعد شروع یا تغییر دوز دارو)

+

قطع CNI بعد شروع mTORi

*±

مایکوفنولات با دوز ۵۰۰ mg QD-BD (جدول شماره ۴)

و یا پردنیزولون ۵ mg

*بهبتر است در صورتی که بیمار تحت درمان با رژیم mTORi قرار میگیرد، به دلیل ریسک رد پیوند، بعد از یکسال هم mTORi را در کنار داروی دیگر (مایکوفنولات یا پردنیزولون) ادامه دهد.
نکته: پس از یک سال، فقط در صورتی امکان دریافت مونوتراپی mTORi (طبق صلاحدید پزشک معالج) وجود دارد که بیمار از نظر ایمونولوژیک ریسک خیلی پایین داشته باشد و از مونوتراپی mTORi سود ببرد.

رد پیوند

هرچند رد پیوند از مشکلات مهم پس از پیوند کبد محسوب می شود، ولی پیشرفت های رژیم ایمنوساپرسیو و غربالگری های قبل عمل سبب کاهش میزان آن شده است. تشخیص قطعی و شدت رد پیوند با انجام بیوپسی کبد و نیز استفاده از معیارهای کارگروه Banff انجام می شود. درمان رد پیوند بر حسب نوع و شدت آن متفاوت است. (۱، ۳۷، ۳۸)

رد پیوند از نوع وابسته به سلول های T

رد حاد

تشخیص رد پیوند از نوع وابسته به سلول های T (TCMR^{۲۱}) با ترکیبی از معاینه بالینی، آزمایشات بیوشیمیایی و پاتولوژی بافتی مقدور است. طبق معیارهای کارگروه Banff درجه بندی شدت TCMR توسط ارزیابی سه ویژگی پاتولوژی بافت شامل التهاب پورت، التهاب یا آسیب مجرای صفراوی و التهاب اندوتلیال وریدی مشخص میشود و به سه دسته خفیف ($RAI \leq 4$)^{۲۲}، متوسط ($4 < RAI < 6$) و شدید ($RAI > 6$) تقسیم میشود. اهداف درمانی بیماران مبتلا به TCMR شامل بهبود تست های بیوشیمیایی و پاتولوژی کبد، پیشگیری از رد مزمن و جوگیری از تاثیر نامطلوب بر بقای دراز مدت پیوند است. (۱، ۳۷)

TCMR زودهنگام معمولا در طی ۹۰ روز پس از پیوند و در ۱۰-۳۰٪ بیماران پیوندی اتفاق می افتد. TCMR زودهنگام تاثیر اندکی بر بافت پیوندی یا بیمار در طولانی مدت دارد. TCMR دیرهنگام پس از ۹۰ روز از انجام پیوند و در ۷/۵-۲۳٪ از دریافت کنندگان کبد رخ می دهد. طبق نتایج چندین مطالعه TCMR دیرهنگام با کاهش بقای پیوند مرتبط است. ریسک فاکتورهای رد دیرهنگام شامل سن جوان، جنسیت زن، بیماری خودایمنی کبد، سابقه TCMR زودهنگام، و عدم پایبندی به دارو می باشد. پایه درمان برای همه بیماران افزایش رژیم نگه دارنده است ولی بر حسب شدت رد پیوند درمان های دیگری هم مد نظر قرار میگیرد. موارد خفیف TCMR ممکن است نیازی به دریافت پالس استروئید نداشته باشد ولی موارد متوسط تا شدید TCMR باید توسط پالس استروئید (معمولا ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم روزانه یا یک روز در میان برای ۳ دوز) درمان شود. برخی مراکز در صورت عدم پاسخ کافی، کورس مجدد پالس استروئید را پیشنهاد میکنند، اما درمان با داروهای تخلیه کننده لنفوسیت مانند تایموجلوبولین نیز میتوانند در این بیماران (به ویژه بعد از بیوپسی مجدد) یا در بیمارانی که مبتلا به TCMR کلستاتیک شدید هستند، مد نظر قرار گیرد. در غیاب پاسخ کافی، با مانیتور سطح سلول های B و T، می توان دوز تایموجلوبولین را افزایش داد. لازم به ذکر است در بیمارانی که دچار TCMR هستند و علی رغم دریافت درمان های استاندارد پاسخ مناسبی دریافت نکرده اند، باید رد پیوند وابسته به آنتی بادی مدنظر قرار گیرد. توجه شود مهارکننده های اینترلوکین ۲ نقشی در درمان TCMR ندارند و شواهد محدودی برای استفاده از آلمتوزوماب وجود دارد. بیمارانی که داروهای اختصاصی رد پیوند (شامل پالس های مکرر استروئید و تایموجلوبولین) دریافت میکنند، نیاز به شروع رژیم پیشگیری برای عفونت های فرصت طلب قارچی، CMV و عفونت پنوموسیستیس جیرووسی/پنومونی (PJP / PCP^{۲۳}) دارند. (۱، ۱۲، ۳۷، ۳۹) برای جزئیات رژیم های پیشگیری به الگوریتم های شماره ۲۳، ۳۰ و ۳۲ مراجعه شود.

^{۲۱} T Cell-Mediated Rejection

^{۲۲} Rejection Activity Index

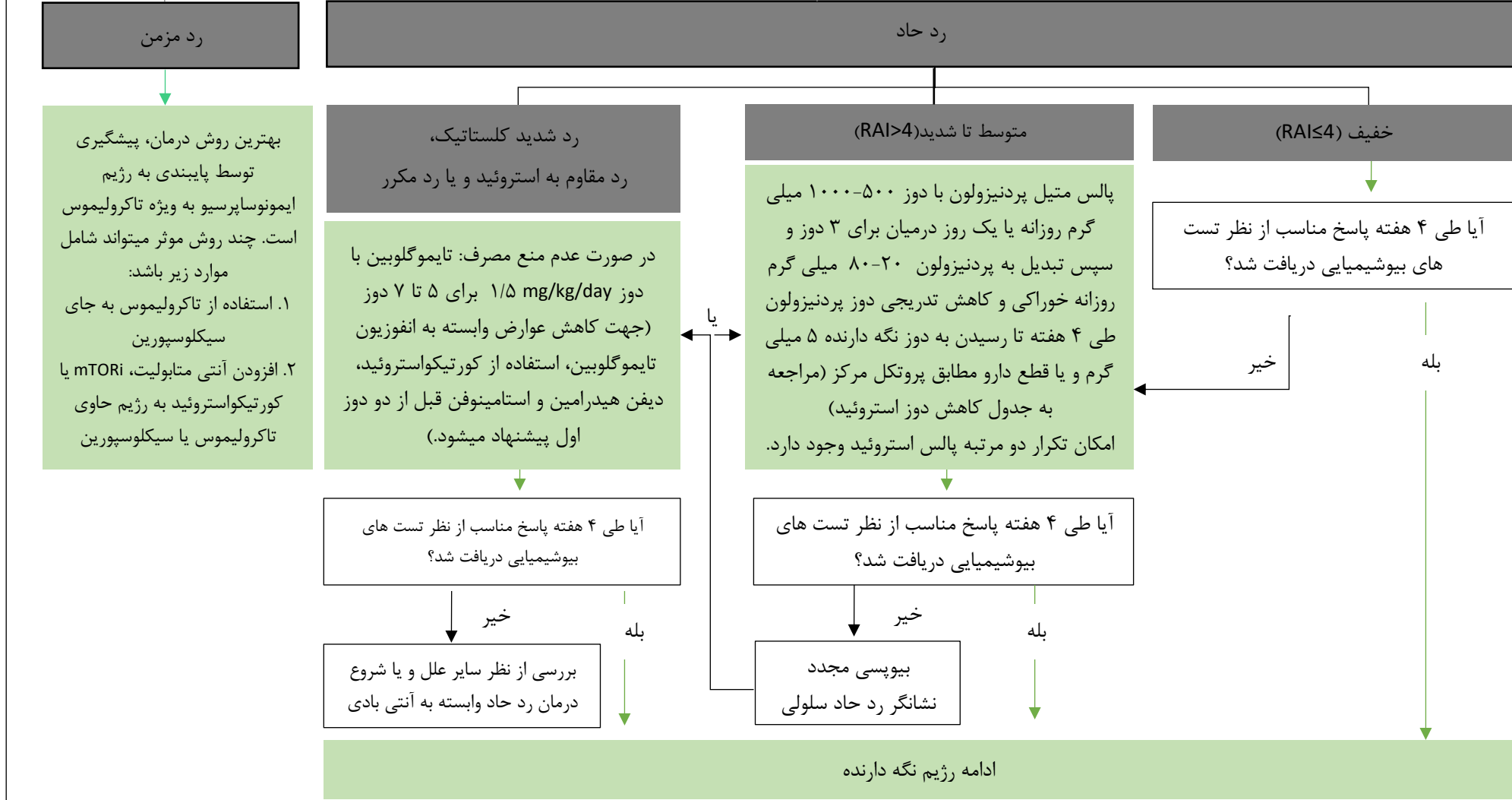
^{۲۳} Pneumocystis Jiroveci / Pneumocystis Pneumonia

رد مزمن

رد مزمن معمولاً به دنبال رد حاد شدید یا رد های حاد مکرر در حدود ۱ - ۰.۵٪ بزرگسالان رخ میدهد و میتواند منجر به آسیب بالقوه غیرقابل برگشت به مجرای صفراوی و یا عروقی می‌شود. ریسک فاکتورهای این نوع از رد پیوند شامل پیوند کبد در زمینه علل خودایمنی، عدم تطابق جنسی اهداکننده و گیرنده پیوند، رژیم ایمنونوساپرسیو مبتنی بر سیکلوسپورین، عدم پایبندی به رژیم دارویی، تعداد و شدت اپیزودهای حاد TCMR و پیوند مجدد به علت رد پیوند هستند. در مورد درمان این نوع از رد پیوند اتفاق نظر وجود ندارد ولی طبق شواهد محدود، بهتر است رژیم مبتنی بر سیکلوسپورین به رژیم مبتنی بر تاکروسیموس تغییر یابد. همچنین، افزودن آنتی متابولیت، mTORi یا کورتیکواستروئید به رژیم حاوی CNI نیز میتواند مد نظر قرار گیرند. (۱)، (۴۰) جهت مدیریت رد حاد و مزمن وابسته به سلول های T به الگوریتم شماره ۹ رجوع شود. شایان ذکر است که این یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز پیوند بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند ممکن است تفاوت هایی در این خصوص داشته باشد.

الگوریتم شماره ۹: رد پیوند وابسته سلول های T

- بررسی همکاری بیمار با درمان
- افزایش رژیم ایمنوساپرشن بیمار مطابق موارد روبرو و در صورت عدم منع مصرف:
- تغییر سیکلوسپورین یا mTORi به تاکرولیموس
- افزایش سطح داروی تاکرولیموس یا mTORi (رژیم های حاوی mTORi فقط در ترکیب با یک CNI استفاده شوند).
- افزودن آنتی متابولیت یا mTORi یا کورتیکواستروئید (در صورت عدم تحمل دوز مناسب داروهای CNI)
- تغییر آزاتیوپورین به مایکوفنولات یا افزایش دوز آنتی متابولیت



در صورت درمان های اختصاصی رد حاد پیوند شامل پالس متیل پردنیزولون و تایموجلوبولین پیشگیری از عفونت های فرصت طلب مد نظر قرار گیرد.

(رجوع به الگوریتم های شماره ۲۶، ۳۳ و ۳۵)

رد از نوع وابسته به آنتی بادی

رد حاد

تشخیص این نوع رد پیوند از نوع وابسته به آنتی بادی (AMR^{۲۴}) با ترکیبی از معاینه بالینی، پاتولوژی، آزمایشات بیوشیمیایی، رنگ آمیزی C4d و اندازه گیری آنتی بادی های مخصوص دهنده پیوند (DSA^{۲۵}) مقدور است. (۴۱) شیوع رد پیوند از نوع وابسته به آنتی بادی بسیار کم (۳/۰ تا ۲٪ کل بیماران سازگار از نظر گروه خونی) است و بیشتر در پیوند ناسازگار از نظر گروه خونی (ABOi^{۲۶}) و یا وجود DSA دیده میشود. زمان ایجاد AMR بسته به نوع آنتی بادی های درگیر ممکن است از چند ساعت تا چندین ماه متغیر باشد. بهترین و موثرترین راه درمان AMR پیشگیری از آن است که توسط کاهش مواجهه بیمار با فرآورده های خونی قبل از پیوند و نیز استفاده از رژیم ایمونوساپرسیو مناسب محقق میشود. پایه درمان برای همه بیماران افزایش رژیم ایمونوساپرسیو نگه دارنده است. علاوه بر این، جهت درمان در موارد خفیف از بلوس کورتیکواستروئید (± تایموجلوبولین) استفاده میشود و در موارد متوسط تا شدید میتوان از پلاسمافرز و ایمونو گلوبولین وریدی (IVIg^{۲۷}) (± ریتوکسی ماب و/یا بورتزومیب) استفاده کرد. طبق برخی تئوری ها، در AMR حاد زود هنگام نقش سلول های B خاطره بیشتر و نقش پلاسماسل ها کم است بنابراین استفاده از ریتوکسی ماب در چنین شرایطی ارجح است. اما در موارد AMR حاد تاخیری (بیش از سه هفته بعد از پیوند) نقش پلاسماسل ها بیشتر است و به نظر میرسد بیماران از بورتزومیب بیشتر سود میبرند. (۱، ۴۲) جهت مدیریت رد پیوند وابسته به آنتی بادی به الگوریتم شماره ۱۰ رجوع شود. (۴۳) شایان ذکر است که این یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز پیوند بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند ممکن است تفاوت هایی در این خصوص داشته باشد. توجه شود بیمارانی که داروهای اختصاصی رد پیوند (شامل پالس های مکرر استروئید، تایموجلوبولین، ریتوکسی ماب و بورتزومیب) دریافت میکنند، نیاز به شروع پروفیلاکسی عفونت های فرصت طلب (ضد ویروسی، ضد قارچی، پنومونی پنوموسیستیس کارینی) دارند. برای جزئیات رژیم های پیشگیری به الگوریتم های شماره ۲۳، ۳۰ و ۳۲ مراجعه شود.

رد مزمن

تشخیص این نوع رد پیوند به علت شواهد کم بالینی و بافت شناسی بسیار سخت است و معمولاً با فیروز آنتیپیک تشخیص داده میشود. (۴۱) علت اصلی تشکیل de novo DSA عدم ایمونوساپرشن کافی است، بنابراین برای AMR مزمن درمان خاصی وجود ندارد و اصلی ترین درمان این بیماران پایبندی به رژیم ایمونوساپرشن مناسب است. تاکرولیموس (خط اول درمان) و استروئیدها از تشکیل de novo DSA جلوگیری میکنند بنابراین این دو دارو به صورت ترکیبی میتوانند اثربخشی مناسبی داشته باشند. (۱، ۴۴).

Antibody-Mediated Rejection ^{۲۴}

Donor Specific Antibodies ^{۲۵}

ABO Incompatible ^{۲۶}

Intravenous Immune Globulin ^{۲۷}

الگوریتم شماره ۱۰: رد پیوند وابسته به آنتی بادی

بررسی همکاری بیمار با درمان دارویی
افزایش رژیم ایمنوساپرشن بیمار مطابق موارد روبرو
و در صورت عدم منع مصرف:

تغییر سیکلوسپورین یا mTORi به تاکرولیموس
افزایش سطح داروی تاکرولیموس یا mTORi (رژیم های حاوی mTORi فقط در ترکیب با یک CNI استفاده شوند).
افزودن آنتی متابولیت یا mTORi یا کورتیکواستروئید (در صورت عدم تحمل دوز مناسب داروهای CNI)

وجود شواهد رد
پیوند سلولار

درمان طبق پروتکل
رد پیوند سلولار

رد حاد

خفیف

متوسط تا شدید

رد مکرر و راجعه

رد مزمن

پالس متیل پردنیزولون با دوز ۵۰۰-
۱۰۰۰ میلی گرم روزانه یا یک روز
درمیان برای ۳ دوز و سپس تبدیل به
پردنیزولون خوراکی و کاهش تدریجی
دوز پردنیزولون مطابق پروتکل کاهش
دوز مرکز

عدم پاسخ کافی
(رد پیوند مقاوم به استروئید)

rATG با دوز ۱/۵
mg/kg/day برای ۴ تا ۱۰ دوز

پالس متیل پردنیزولون با دوز ۵۰۰ میلی گرم روزانه یا یک روز درمیان برای ۳
دوز و سپس تبدیل به پردنیزولون خوراکی و کاهش تدریجی دوز پردنیزولون
rATG± با دوز ۱/۵ mg/kg/day برای ۴ تا ۱۰ دوز
+ پلاسمافرز روزانه یا یک روز درمیان تا زمان بهبود آنزیم های کبدی
(حجم: ۱-۱/۵ TPV، محلول جایگزینی: آلبومین ± FFP* در حد اصلاح
کواگولوپاتی)
+ IVIG با دوز ۱۰۰ mg/kg بعد از اتمام هر جلسه پلاسمافرز (تا رسیدن به
دوز تجمعی ۲-۱ g/kg پس از اتمام پلاسمافرز)
FFP* باید از نظر ABO گیرنده و دهنده سازگار باشد
نکته: انجام پلاسمافرز و تجویز rATG نباید همزمان باشد.

عدم شروع پاسخدهی به پلاسمافرز طی ۳-۴ جلسه اول

ریتوکسی مب ۳۷۵ mg/m² هفتگی برای ۱ الی ۲ دوز
±
بورتزومیب ۱/۳ mg/m² وریدی یا زیرجلدی (به صورت هفتگی یا ۲ بار در
هفته) تا ۴ دوز در صورت شک به بروز رد تاخیری (بعد از ۳ هفته از پیوند)

عدم پاسخ کافی
با ریتوکسی مب

بورتزومیب ۱/۳
mg/m² وریدی یا زیر
جلدی (به صورت هفتگی
یا ۲ بار در هفته) تا ۴ دوز

بهترین روش درمان، پیشگیری
توسط پایبندی به رژیم
ایمنوساپرسیو به ویژه استروئید و
تاکرولیموس است. چند روش موثر
میتواند شامل موارد زیر باشد:

۱. استفاده از تاکرولیموس به جای
سیکلوسپورین

۲. افزودن mTORi یا
کورتیکواستروئید به رژیم حاوی CNI

۳. طبق منابع پیوند کلیه، در صورت
نیاز میتوان از پالس استروئید +
IVIG با دوز ۵۰۰ mg/kg هر ۳
هفته برای ۳ دوز استفاده کرد.

در صورت درمان های اختصاصی رد حاد پیوند شامل پالس متیل پردنیزولون، تایموجلوبولین، ریتوکسی مب و بورتزومیب، پیشگیری از عفونت های فرصت طلب مد نظر قرار گیرد.

(رجوع به الگوریتم های شماره ۲۶، ۳۳ و ۳۵)

پروتکل انجام پلاسمافرز

مراحل انجام پلاسمافرزیس به طور کامل در الگوریتم شماره ۱۱ ذکر شده است. توجه شود که در مورد بیماران چاق، باید وزن ایده آل در فرمول های محاسبه حجم مور استفاده قرار گیرد. وزن ایده آل (IBW)^{۲۸} توسط فرمول های زیر محاسبه میشود:

$$\text{برای آقایان: } [(150 - \text{قد (به سانتی متر)}) \times 0.9] + 50 = \text{وزن ایده آل (کیلوگرم)}$$

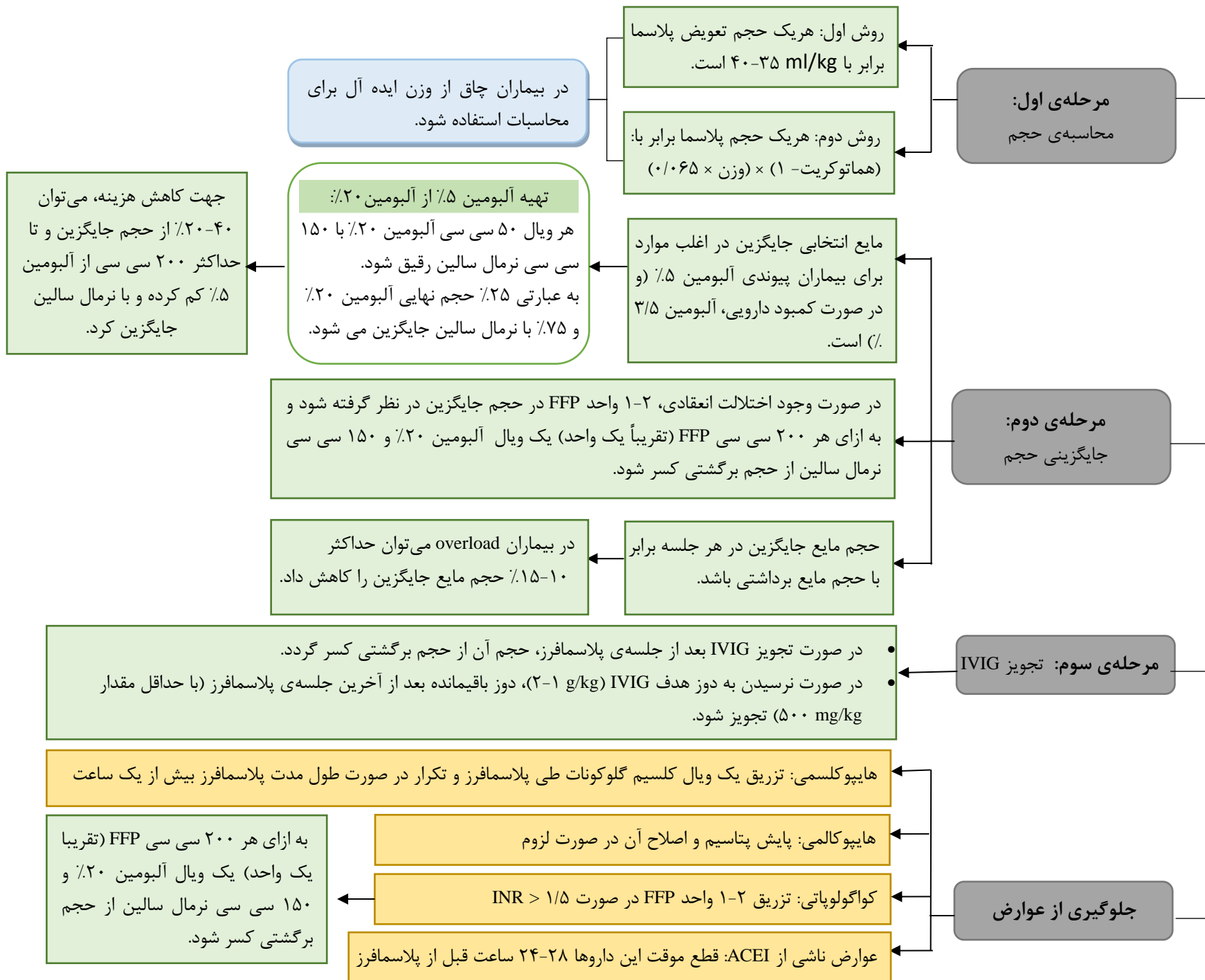
$$\text{برای بانوان: } [(150 - \text{قد (به سانتی متر)}) \times 0.9] + 45/5 = \text{وزن ایده آل (کیلوگرم)}$$

توجه شود که در اغلب موارد مایع انتخابی جایگزین در پلاسمافرز برای بیماران پیوندی آلبومین ۵٪ است. ولی در صورتی که کمبود داروی آلبومین وجود داشته باشد جهت کاهش هزینه و امکان انجام پلاسمافرزیس، میتوان برای جایگزینی از آلبومین ۳/۵٪ استفاده کرد. بدین صورت که هر ویال آلبومین ۲۰٪ را با ۲۵۰ سی سی نرمال سالین رقیق و به حجم ۳۰۰ سی سی رساند. در این صورت ادامه محاسبات نیز بایستی بر این مبنا انجام شود.

نکات برداشت داروها توسط پلاسمافرز

- توجه شود که تایمواگلوبولین توسط پلاسمافرز برداشت میشود بنابراین به طور همزمان نباید مورد استفاده قرار گیرند.
- در صورتی که بیمار ریتوکسی ماب دریافت می کند، جلسه ی بعدی پلاسمافرز حداقل ۷۲ ساعت بعد از تجویز ریتوکسی ماب باشد.
- سیکلوسپورین، تاکرولیموس، آزاتیوپرین و پردنیزولون زیاد تحت تاثیر پلاسمافرز قرار نمی گیرند و نیاز به دوز مکمل بعد پلاسمافرز ندارند. هرچند در صورت تجویز یک بار در روز این داروها، توصیه میشود بعد از پلاسمافرز تجویز شوند.
- در صورت نیاز به تجویز سفتریاکسون، تیکوپلانین، پنتوپرازول و فنی تونین با توجه به احتمال برداشت آنها توسط پلاسمافرز، تجویز بعد از پلاسمافرز باشد یا در صورت عدم امکان، با مشورت با متخصص فارماکوتراپی از داروهای جایگزین استفاده شود.
- در صورت تجویز آنتی بیوتیک هایی که یکبار در روز تجویز می شوند، حتی در صورت عدم برداشت دارو، ترجیحا دارو بعد از پلاسمافرز تجویز گردند و در صورت امکان، غلظت پلاسمایی دارو پایش شود و دوز دارو بر اساس آن تنظیم شود. (۴۵-۴۷)

^{۲۸} Ideal Body Weight



پیوند مجدد

از دست دادن کبد پیوندی در ۷-۱۰٪ از بزرگسالان رخ می دهد و پیوند مجدد کبد تنها درمان مناسب در این بیماران است. علل اصلی از دست دادن کبد پیوندی به دو دسته کلی تقسیم میشوند:

✓ علل زودرس شامل ترومبوز شریان کبدی یا عدم عملکرد پیوند

✓ علل دیررس شامل کلانژیوپاتی ایسکمیک، رد مزمن پیوند و یا عود بیماری اولیه کبد

پیوند مجدد دارای ایموژنیسیته، عوارض و مرگ و میر بالا است به همین دلیل رژیم ایمونوساپرسیو قوی تر و رژیم های پیشگیری از عفونت وسیع تر در این بیماران در نظر گرفته میشود. زمان پیوند مجدد یک فاکتور کلیدی در بقای بیمار و پیوند است. بیمارانی که فاصله پیوند مجدد آن ها کمتر از ۳۰ روز از پیوند اول است، در مقایسه با بیمارانی که دیرتر پیوند مجدد میشوند، نرخ بقای کمتری دارند. شایان ذکر است که پیوند مجدد ممکن است نرخ بقای مشابه پیوند اول در برخی بیماران داشته باشد ولی احتمال موفقیت بیشتر در گیرندگان سالم تر و با MELD^{۲۹} پایین تر است. (۴)

فصل دوم: پیشگیری و درمان ترومبوز پس از پیوند کبد

اگرچه عوارض خونریزی حین عمل و انتقال خون از نگرانی های اصلی در پیوند کبد است، در نظر نگرفتن وضعیت هایپرکواگولاتیو^{۳۰} ذاتی در حین عمل و پس از آن ممکن است تهدیدی بزرگ برای بیمار و بافت پیوندی باشد. شروع یک فرآیند پیش انعقادی^{۳۱} ممکن است توسط عوامل مختلفی مانند التهاب، استاز وریدی، آسیب ایسکمی- پرفیوژن مجدد، کلامپ عروقی، ناهنجاری های آناتومیکی و تکنیکی، عوامل ژنتیکی، کمبود فعالیت پروفیبرینولیتیک و فعال شدن پلاکتی، تحریک شود. درگیری سیستم شریانی، ترومبوز داخل قلب، آمبولی ریوی، ترومبوز ورید پورت و ترومبوز ورید عمقی از جدی ترین مشکلات ترومبوتیک در دوره بعد از عمل هستند. تشخیص سریع رویدادهای انسدادی عروقی به دلیل پیامدهای جدی آن، به ویژه در حین عمل یا بازه کوتاه بعد از پیوند، از اهمیت بالایی برخوردار است. (۴۸)

پیشگیری از وقایع ترومبوتیک

به دلیل شرایط هموستاز ناپایداری که در بیماران سیروتیک وجود دارد، عمل پیوند کبد با خطر خونریزی بالا همراه است و به همین دلیل، نقش داروهای ضد انعقاد پیشگیرانه معمولاً محدود است. هرچند در زمینه پیشگیری از ترومبوز در این بیماران دستورالعمل واحدی وجود ندارد ولی بسیاری از مراکز پیوند استفاده از رژیم های پروفیلاکسی را در بیماران پر خطر توصیه می کنند. در مورد نوع دارو، دوز آن، زمان شروع و چگونگی ادامه آن حتی در بیماران پرخطر اتفاق نظر وجود ندارد. در مورد تمام بیماران بایستی خطر ترومبوز پس از عمل، که باعث حوادث همودینامیک شدید یا حتی از دست رفتن عملکرد پیوند می شود، در مقابل خطر خونریزی جدی مقایسه شده و در نهایت تصمیم مناسبی گرفته شده و بیمار به دقت مانیتور شود. (۴۸-۵۰) در الگوریتم شماره ۱۲ ریسک فاکتورهای مربوط به بروز وقایع ترومبوتیک بعد از پیوند کبد در دو سطح بیماران نیازمند دریافت آنتی پلاکت (شامل اغلب بیماران پیوند کبد) و نیز بیماران نیازمند دریافت آنتی کواگولانت (شامل تعداد کمی از بیماران پیوند کبد) تقسیم شده است. شایان ذکر است که این یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز پیوند بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند ممکن است تفاوت هایی در این خصوص داشته باشد.

^{۳۰} Hypercoagulative State

^{۳۱} Procoagulant Process

الگوریتم شماره ۱۲: پیشگیری از وقایع ترومبوتیک حین عمل و بعد از پیوند کبد



* این پروتکل برای بیماران غیر سندرم بودکیاری و ترومبوز ورید پورت میباشد. برای بیماران بودکیاری به الگوریتم شماره ۱۸ مراجعه شود.

** جهت شروع آسپرین تا برقراری شرایط زیر در بیمار صبر شود:

✓ عدم خونریزی

✓ $PLT > 20000 /mm^3$

*** جهت شروع هپارین تا برقراری شرایط زیر در بیمار صبر شود:

✓ عدم خونریزی

✓ $aPTT < 50$ ثانیه

✓ $PLT > 50000-30000 /mm^3$ (انتخاب برحسب ریسک خونریزی و ترومبوز بیمار)

✓ $INR < 1.5$

✓ کنترل کریز فشار خون

علاوه بر وقایع ترومبوتیک مربوط به پیوند کبد (الگوریتم شماره ۱۲)، جهت پیشگیری از ترومبوز وریدهای عمقی، همانند سایر بیماران جراحی از مدل modified Caprini جهت تعیین نیاز به شروع آنتی کواگوانت استفاده میشود. به صورت خلاصه در صورت وجود هر یک از شرایط زیر دوز پروفیلاکسی آنتی کواگولانت ها بهتر است تا زمان بستری یا داشتن تحرک کافی برای بیماران در نظر گرفته شود:

- ✓ کنسر فعال
- ✓ عدم امکان تحرک کافی به مدت ۳ روز
- ✓ سابقه ترومبوز عروقی
- ✓ اختلال ترومبوفیلی زمینه ای
- ✓ دو مورد از موارد زیر:
 - چاقی ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$)
 - سکته قلبی یا مغزی
 - بیماری های عفونی یا روماتولوژیک
 - نارسایی تنفسی یا قلبی
 - مصرف داروهای استروژنی
 - وجود بیماری های التهابی روده
 - سن بالای ۶۰ سال

درمان وقایع ترومبوتیک حاد

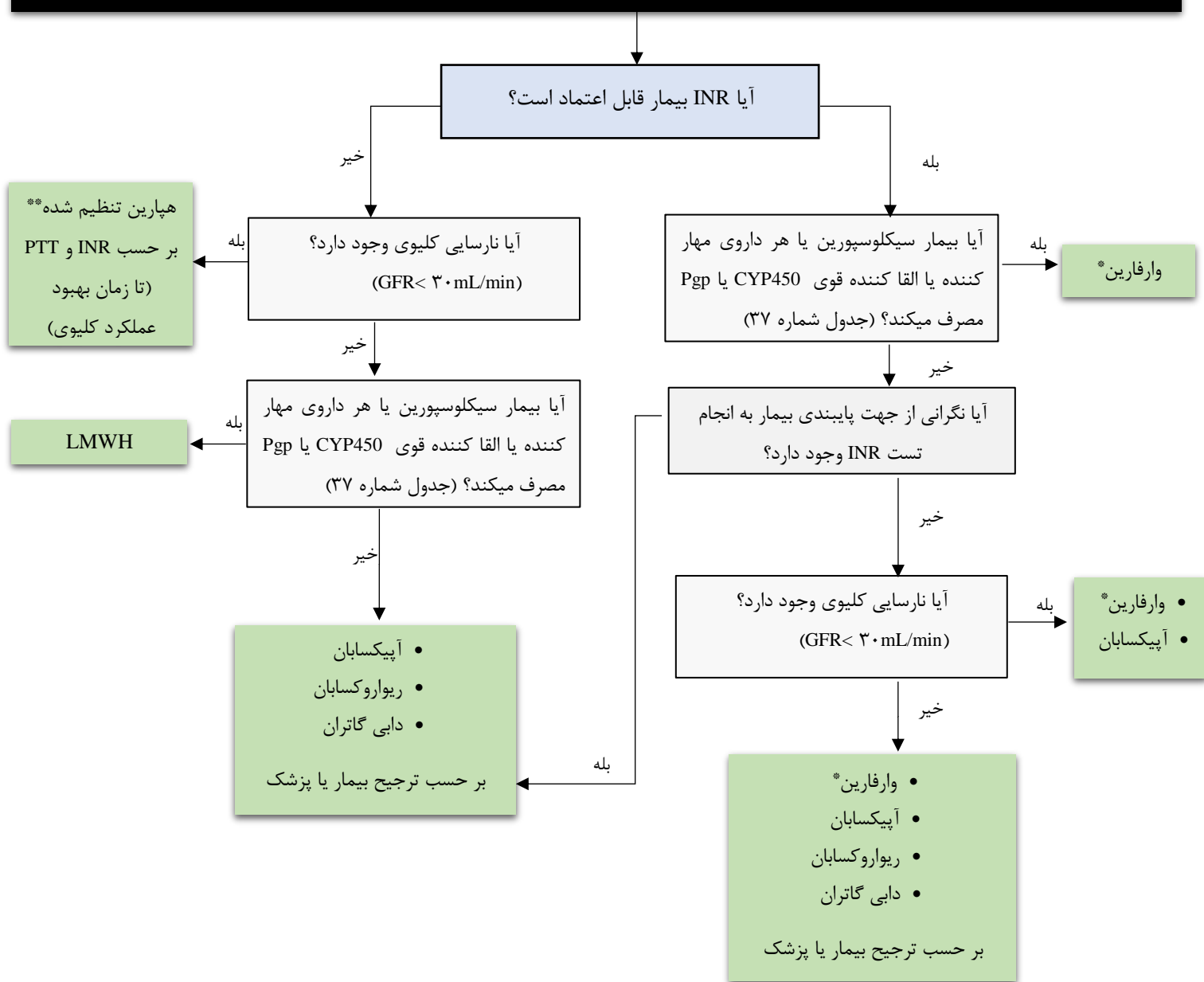
جهت درمان ترومبوز، همانند سایر بیماران میتوان از داروهای هیپارین ($UFH^{۳۲}$)، انوکسپارین ($LMWH^{۳۳}$)، وارفارین و داروهای آنتی کواگولانت خوراکی مستقیم عمل کننده ($DOAC^{۳۴}$) استفاده کرد. طبق اطلاعات محدود موجود در زمینه مصرف DOAC در بیماران پیوند کبد، این داروها به عنوان درمان موثر و ایمن میتوانند مورد استفاده قرار گیرند. جهت انتخاب داروی مناسب و اطمینان از اثربخشی و ایمنی درمان، باید عملکرد کلیه و کبد، تداخلات دارویی، خطر خونریزی، شرایط بیمه و ترجیح بیمار در نظر گرفته شود. (۵۱، ۵۲) الگوریتم شماره ۱۳ انتخاب داروی مناسب برای درمان ترومبوز بر اساس شرایط بیمار را نشان میدهد. با توجه به اختلال احتمالی موجود در عوامل مانیتورینگ داروهای ضد انعقاد، در بازه زمانی کوتاهی پس از پیوند، طبق نظر نویسندگان این کتاب بهتر است جهت تنظیم دوز هیپارین علاوه بر PTT به INR بیمار هم توجه شود.

Unfractionated Heparin ^{۳۲}

Low Molecular Weight Heparin ^{۳۳}

Direct Oral Anticoagulants ^{۳۴}

الگوریتم شماره ۱۳: درمان ترومبوز حاد نیازمند به آنتی کوآگولانت



*در فاز حاد ترومبوز، وارفارین باید به همراه ۵ تا ۱۰ روز همپوشانی با هپارین و تا زمان رسیدن INR به بازه درمانی، تجویز شود.

**جهت تنظیم دوز هپارین علاوه بر PTT به INR بیمار هم توجه شود. در صورتی که:

- INR زیر ۲ باشد: هپارین درمانی با مانیتورینگ PTT
- INR بالای ۲ باشد: هپارین پروفیلاکسی با مانیتورینگ PTT و INR سه ساعت بعد از شروع درمان و افزایش دوز تدریجی.

آنتی کواگولانت های خوراکی جدید در پیوند کبد

در حال حاضر مطالعات با شواهد بالا در خصوص مصرف داروهای DOAC در بیماران پیوند کبد، دارای ترومبوز ورید پورت و یا شریان هپاتیک، وجود ندارد. طبق مطالعات محدود موجود، DOAC ها در این بیماران یا اثربخشی و ایمنی مناسب قابلیت مصرف دارند، اما جهت تصمیم گیری قطعی نیاز به مطالعات با کیفیت بالا وجود دارد. در صورت نیاز به مصرف این داروها نکات زیر باید مد نظر قرار گیرد: (۵۲-۵۶)

۱. تصمیم گیری باید بر حسب شرایط کلیوی و کبدی بیمار صورت گیرد:
 - تمام DOAC ها در Child-Pugh C ممنوعیت مصرف دارند. از بین این داروها ریواروکسابان فقط در بیماران با Child-Pugh A کاربرد دارد ولی دابی گاتران و آپیکسابان با احتیاط در بیماران با Child-Pugh B نیز قابلیت مصرف دارند.
 - DOAC انتخابی در بیماران با نارسایی کلیه ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) آپیکسابان میباشد. (جهت دوزینگ این داروها به جدول شماره ۴ مراجعه شود)
۲. تداخل با سایر داروهای مصرفی و تداخل داروهای ایمنوساپرسیو با DOAC مد نظر قرار گیرد:
 - DOAC با داروهای مهار کننده و القا کننده قوی $CYP450^{35}$ و Pgp^{36} تداخل دارند. مصرف همزمان در برخی موارد ممنوع است و در مورد برخی دیگر، با مانیتور بیماران از نظر علائم خونریزی و چک سطح DOAC ها (در حال حاضر در ایران این امکان وجود ندارد) قابلیت تجویز دارد. لیست این داروهای تداخل کننده در جدول شماره ۳۷ ذکر شده است.
 - تداخل دارویی که بین DOAC و CNI ها وجود دارد، بیشتر برای سیکلوسپورین مطرح است. با توجه به تداخل کمتر این داروها با تاکرولیموس، با مانیتور بیماران از نظر علائم خونریزی (و در صورت امکان چک سطح DOAC ها) با تاکرولیموس قابلیت تجویز دارند.
 - پس از شروع این داروها، بهتر است سطح خونی داروهای ایمنوساپرسیو به ویژه در اوایل پیوند چک شود.
۳. دسترسی به داروهای اختصاصی باز گرداننده اثرات DOAC همانند ایداروسیزومب و آندکسانت آلفا (در حال حاضر در ایران موجود نمیباشند) و یا داروهای غیراختصاصی مثل PCC^{37} چهار فاکتوری الزامی است.
۴. DOAC ها در بیماران با شیردهی و بارداری نباید مورد استفاده قرار گیرند.

Cytochrome P450³⁵

P-glycoprotein³⁶

Prothrombin Complex Concentrate³⁷

جدول شماره ۴: دوز DOAC در شرایط ترومبوز

دابی گاتران	ریواروکسابان	آپیکسابان	فاز ترومبوز
UFH/LMWH حداقل برای ۵ روز	۱۵mg BD برای ۲۱ روز	۱۰mg BD برای ۷ روز	فاز حاد ترومبوز
۱۵۰mg BD	۲۰ mg daily	۵mg BD	فاز ننگه دارنده (۳ تا ۶ ماه در موارد ترومبوز Provoked و تا پایان عمر در موارد Unprovoked)
۱۱۰mg BD در صورت وجود یکی از شرایط زیر: • سن ≤ 80 سال • مصرف همزمان وراپامیل • ریسک بالای خونریزی گوارشی	۱۵mg daily در صورتی که ریسک خونریزی بیش از ریسک ترومبوز باشد	۲/۵mg BD در صورتی که ۲ مورد از ۳ مورد زیر برقرار باشد: • وزن ≥ 60 کیلوگرم • سن ≤ 80 سال • سرم کراتینین \leq mg/dL ۱/۵	دوز کاهش یافته

توجه شود که استفاده از دوز کاهش یافته به صورت روتین در ترومبوز توصیه نمیشود ولی در برخی شرایط قابل انجام است.

مدیریت داروهای آنتی کواگولانت و آنتی پلاکت برای پروسه های تشخیصی و درمانی

جهت قطع و شروع داروهای آنتی پلاکت و آنتی کواگولانت قبل یا بعد جراحی، بیوپسی، اندوسکوپی و یا سایر پروسه های مورد نیاز ابتدا باید خطر خونریزی (باکس شماره ۳ و جدول شماره ۵) و خطر ترومبوز (باکس شماره ۴ و جدول شماره ۶) بیمار بررسی شود و سپس طبق جداول شماره ۷ تا ۹ در مورد قطع دارو و زمان آن تصمیم گیری کرد. (۵۳، ۵۷، ۵۸)

باکس شماره ۳: تقسیم بندی پروسیجرها از نظر ریسک خونریزی	
ریسک خونریزی ناچیز (خونریزی نادر و با تاثیر بالینی کم)	
<ul style="list-style-type: none"> • کشیدن دندان (۱-۳ دندان)، جراحی پریدانتال، ایمپلنت، جراحی / تمیز کردن لثه • مداخلات مربوط به درمان آب مروارید یا گلوکوم • اندوسکوپی تشخیصی بدون بیوپسی یا رزکشن (به عنوان مثال کولونوسکوپی، سیگموئیدوسکوپی منعطف و EGD^{۳۸}، اندوسکوپی با کپسول، EUS^{۳۹} بدون FNA^{۴۰}) • جراحی سطحی (به عنوان مثال جراحی آبسه، جراحی های پوستی کوچک، بیوپسی پوست) • کاشت پیس میکر یا ICD^{۴۱} (به جز پروسیجرهای پیچیده) • مداخلات معمول عروق کرونر یا عروق محیطی (به جز پروسیجرهای پیچیده) • تزریق عضلانی (به عنوان مثال واکسیناسیون) 	
ریسک خونریزی کم (خونریزی نادر و با تاثیر بالینی غیر شدید)	
<ul style="list-style-type: none"> • اقدامات پیچیده دندانپزشکی • اندوسکوپی با بیوپسی ساده مخاطی و استنت گذاری اروفاژیال، ازوفاژیال، انترال، کلونیک، بیلیاری و پانکراتیک • جراحی ارتوپدی کوچک (پا، دست، آرتروسکوپی و ...) 	
ریسک خونریزی زیاد (خونریزی شایع و یا با تاثیر بالینی مهم)	
<ul style="list-style-type: none"> • جراحی قلب • جراحی عروق شریانی محیطی (به عنوان مثال ترمیم آنوریسم آئورت، بای پس عروقی) • مداخلات پیچیده قلب و عروق و جراحی مغز و اعصاب • بی حسی نخاعی یا اپیدورال، LP^{۴۲} تشخیصی • اندوسکوپی پیچیده (به عنوان مثال بیوپسی زیرمخاطی، بیوپسی مخاطی پولیپ بزرگ (بالای ۲ سانتی متر)، ERCP^{۴۳} با اسفنکترتومی، پولیپکتومی، درمان واریس مری، هموستازیس اندوسکوپی، EUS با FNA، دیلاتاسیون اندوسکوپی تنگی های مجرای گوارشی فوقانی یا تحتانی، آمپولکتومی، انتروسکوپی درمانی توسط بالن، جاگذاری PEG^{۴۴} و PEJ^{۴۵}، Tumor ablation) 	

^{۳۸} Esophagogastroduodenoscopy

^{۳۹} Endoscopic Ultrasound

^{۴۰} Fine Needle Aspiration

^{۴۱} Implantable Cardioverter Defibrillator

^{۴۲} Lumbar Puncture

^{۴۳} Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography

^{۴۴} Percutaneous Endoscopic Gastrostomy

^{۴۵} Percutaneous Endoscopic Jejunostomy

- جراحی های شکم (از جمله بیوپسی کبد)
- جراحی قفسه سینه
- بیوپسی یا جراحی اورولوژیک ماژور (شامل کلیه)
- سنگ شکنی خارج از بدن shockwave
- جراحی ماژور ارتوپدی

جدول شماره ۵: ارزیابی ریسک خونریزی بیمار با مدل HAS-BLED

امتیاز	فاکتور
۱	Hypertension
۱ امتیاز برای هر مورد	Abnormal renal or liver function <ul style="list-style-type: none"> • Renal: Dialysis, transplant, Cr >2.26 mg/dL • Liver: Cirrhosis, Bili >2 ULN, LFT >3 ULN
۱	Stroke
۱	Bleeding
۱	Labile INR: TTR<60%
۱	Elderly: Age > 65 years
۱ امتیاز برای هر مورد	Drugs or alcohol <ul style="list-style-type: none"> • Alcohol: ≥ 8 drinks/week • Drugs: Antiplatelet agents, NSAIDs
بیماران با ۳ امتیاز یا بیشتر در ریسک خونریزی بالایی قرار دارند.	

جدول شماره ۶: ارزیابی ریسک ترومبوز بیمار با مدل CHA₂DS₂-VASc

امتیاز	فاکتور
۱	Congestive heart failure/ LV dysfunction
۱	Hypertension
سن ۶۵-۷۴ سال: ۱	Age
سن بالای ۷۵: ۲	
۱	Diabetes
۲	Stroke/TIA
۱	Vascular disease (PAD, MI, aortic atheroma)
۱	Sex (Female)
<p>امتیاز دهی:</p> <p>ریسک ترومبوز پایین: ۰ امتیاز برای آقایان / ۱ امتیاز برای خانم ها</p> <p>ریسک ترومبوز متوسط: ۱ امتیاز برای آقایان</p> <p>ریسک ترومبوز بالا: ۲ امتیاز</p>	

باکس شماره ۴: شرایط با ریسک ترومبوز بالا	
نیازمند درمان آنتی کواگولانت	
<ul style="list-style-type: none"> • حوادث ترومبومبولیک وریدی طی سه ماه گذشته • استروک، TIA، PCI طی شش ماه اخیر • ترومبوفیلی شدید شامل نقص پروتئین های S و C و نیز سندرم آنتی فسفولیپید • دریچه مصنوعی در میترال • دریچه مصنوعی آئورت از نوع cagedball یا Tilting disc • دریچه مصنوعی همراه با AF • استنوز میترال همراه AF • AF در بیماران با ≥ 2 CHA2DS2-VASc score • ≥ 5 CHA2DS2-VASc score 	
نیازمند درمان آنتی پلاکتی	
<ul style="list-style-type: none"> • ACS و یا PCI طی شش ماه اخیر • استنت قلبی فلزی طی ۱ ماه گذشته • استنت قلبی دارویی طی ۱ سال گذشته 	

جدول شماره ۷: زمان قطع آنتی پلاکت ها برحسب ریسک اندوسکوپی

تینوپریدین ها شامل کلوپیدوگرل، پراسوگرل، تابیگرلور		آسپرین	
ریسک کم خونریزی	ریسک بالای خونریزی	ریسک کم خونریزی	ریسک بالای خونریزی
عدم نیاز به قطع دارو (آنتی پلاکت تنها یا DAPT)	شرایط با خطر ترومبوز بالا: <ul style="list-style-type: none"> • مونوتراپی تینوپریدین: قطع تینوپریدین حداقل ۵ روز قبل اندوسکوپی و جایگزینی با آسپرین • دریافت DAPT^{۴۶}: قطع تینوپریدین حداقل ۵ روز قبل اندوسکوپی و ادامه آسپرین 	عدم نیاز به قطع دارو	شرایط با خطر ترومبوز بالا: <p>عدم نیاز به قطع دارو</p>
	شرایط با خطر ترومبوز کم: <ul style="list-style-type: none"> • مونوتراپی تینوپریدین: قطع تینوپریدین قبل اندوسکوپی • دریافت DAPT: قطع تینوپریدین قبل اندوسکوپی و ادامه آسپرین* *طبق گایدلاین APAGE/APSDE در شرایط انجام پروسیجر با ریسک بسیار بالا (بیوپسی زیر مخاطی و بیوپسی مخاطی پولیپ بزرگ (< ۲ سانتی متر) میتوان به صورت فردی در مورد قطع هر دو دارو تصمیم گیری کرد. 		شرایط با خطر ترومبوز کم: <p>در صورت بالا بودن خطر خونریزی نسبت به خطر ترومبوز، در شرایط زیر میتوان در مورد قطع دارو تصمیم گرفت:</p> <ul style="list-style-type: none"> • آمپولکتومی • بیوپسی مخاطی بزرگ (< ۲ سانتی متر) • بیوپسی زیرمخاطی

جدول شماره ۸: زمان قطع داروهای آنتی کواگولانت قبل از پروسیجرها

عدم نیاز به بریج تراپی روتین با هپارین در زمان قطع داروها قبل از عمل

وارفارین	دابی گارتان			آپیکسابان یا ریواروکسابان			کلیرانس کراتینین بیمار
	پروسیجر های با ریسک کم	پروسیجر های با ریسک کم	پروسیجر های با ریسک بالا	پروسیجر های با ریسک ناچیز	پروسیجر های با ریسک کم	پروسیجر های با ریسک بالا	
<p>• در پروسیجرهای با ریسک ناچیز نیازی به قطع دارو نیست.</p> <p>• در سایر پروسیجرها قطع از ۵ روز قبل عمل شروع میشود و یک روز قبل از عمل INR چک شده و در صورت نیاز ۱ تا ۲ میلی گرم ویتامین K خوراکی تجویز میشود تا در روز عمل به $INR < 1/5$ برسد. در صورتی که بیمار ریسک ترومبوز بسیار بالا داشته باشد از بریج تراپی با LMWH/UFH سود میبرد.*</p>	انجام	حداقل ۲۴ ساعت	حداقل ۴۸ ساعت	انجام پروسیجر ۱۲ ساعت بعد	حداقل ۲۴ ساعت	حداقل ۴۸ ساعت	GFR > ۸۰ ml/min
	پروسیجر ۱۲ ساعت بعد	حداقل ۳۶ ساعت	حداقل ۷۲ ساعت	دوز آخر	حداقل ۲۴ ساعت	حداقل ۴۸ ساعت	GFR: ۵۰ - ۷۹ ml/min
	دوز آخر	حداقل ۴۸ ساعت	حداقل ۹۶ ساعت	آپیکسابان و ۲۴ ساعت بعد	حداقل ۲۴ ساعت	حداقل ۴۸ ساعت	GFR: ۳۰ - ۴۹ ml/min
	عدم مصرف دارو			ریواروکسابان	حداقل ۳۶ ساعت	حداقل ۴۸ ساعت	GFR: ۱۵ - ۲۹ ml/min
	عدم مصرف دارو						

☑ در بیمارانی که ریسک تجمع داروهای DOAC وجود دارد (سن بالا، داروهای تداخل کننده) قطع داروها میتواند ۱۲-۲۴ ساعت قبل تر از زمان های گفته شده در بالا صورت گیرد.

☑ در شرایطی که نیاز به عمل اورژانسی وجود دارد و امکان صبر به مدت گفته شده نیست، بایستی ابتدا پروفایل کواگولاسیون بیمار چک شود و سپس توسط آنتی دوت های اختصاصی اثرات دارو ها خنثی شود:

✓ با توجه به عدم وجود آنتی دوت های اختصاصی برای DOAC در حال حاضر در کشور، میتوان از PCC استفاده کرد. هرچند شواهد در مورد اثربخشی و عوارض PCC در این مورد **محدود** است.

✓ در مورد بیمارانی که وارفارین مصرف میکنند، امکان تجویز ویتامین k وجود دارد.

* در بیماران تحت درمان با وارفارین که **ریسک ترومبوز بالا**، بریج تراپی با دوز درمانی LMWH/UFH از سه روز قبل عمل (که INR در حال کاهش به زیر بازه درمانی است) شروع شود.

جهت تصمیم گیری در مورد زمان قطع داروها ویژگی های خود بیمار شامل ریسک خونریزی (محاسبه با HAS-BLED score) و ریسک ترومبوز (محاسبه با CHA2DS2-VASc score) باید علاوه بر ریسک پروسیجر در نظر گرفته شود.

CHA2DS2-VASc score، HAS-BLED score و نیز ریسک پروسیجرها در جداول شماره ۵ و ۶ و باکس شماره ۳ به تفصیل توضیح داده شده است.

جدول شماره ۹: زمان شروع مجدد آنتی کوآگولانت ها برحسب ریسک پروسیجر

وارفارین	DOAC		
	پروسیجر با ریسک ناچیز	پروسیجر با ریسک کم	پروسیجر با ریسک بالا
شروع ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد*	شروع از عصر همان روز یا از فردای آن	شروع از ۲۴ ساعت بعد	شروع ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد*

☑ در شرایطی که به دلیل ریسک خونریزی بالا شروع DOAC ها به بالای ۴۸-۷۲ ساعت تاخیر نیاز داشته باشد یا امکان تجویز داروی خوراکی وجود نداشته باشد، UFH/LMWH با دوز پروفیلاکسی از ۶-۸ ساعت پس از عمل میتواند مدنظر قرار گیرد.

☑ با توجه به اینکه ایجاد اثرات آنتی کوآگولاسیون کامل وارفارین ($INR > 2$) حدود ۵ تا ۱۰ روز طول میکشد، در صورتی بیمار ریسک ترومبوز بالا دارد (رجوع به جدول ۷)، بریج تراپی با UFH/LMWH بهتر است در این بازه مدنظر قرار گیرد.
*طبق برخی منابع، به دلیل ریسک خونریزی بالا به مدت ۳ الی ۵ روز بعد از با اسفنگترکتومی پانکراتیک یا بیلیاری توسط ERCP، در صورتی که بیمار ریسک کم تا متوسط از نظر ترومبوز داشته باشد، بهتر است دستیابی به سطح درمانی وارفارین و دوز کامل DOAC تا ۵ روز به تاخیر بیفتند.

فصل سوم: مدیریت بیماری های زمینه ای بعد از پیوند کبد

یک چالش اساسی برای بسیاری از بیماران به دنبال پیوند کبد، عود بیماری اولیه ای است که باعث آسیب کبد شده است. برخی بیماری ها از جمله ناهنجاری های آناتومیک مادرزادی (مانند آترزی صفراوی، بیماری کبد پلی کیستیک، بیماری کارولی، سندرم آلزایل، فیروز مادرزادی کبدی)، بیماری های متابولیک (مانند بیماری ویلسون، کمبود آنتی تریپسین آلفا-1)، و نارسایی حاد کبدی (مانند نارسایی کبدی ناشی از دارو)، بعد از پیوند بهبود میابند. اما سایر علل بیماری کبدی از جمله ویروس هپاتیت ب و سی، PBC، PSC، هپاتیت اتوایمیون، بیماری کبد چرب غیر الکلی، هموکروماتوز، بیماری کبد مرتبط با الکل و HCC ممکن است بعد از پیوند کبد عود کنند و در مواردی با آسیب و رد بافت پیوندی همراه باشد. (۵۹)

طبق مطالعه ای در سال ۲۰۱۸ شایع ترین علل پیوند کبد بزرگسالان در ایران به ترتیب شامل هپاتیت بی (۲۳٪)، کریپتوژنیک (۱۹٪)، PSC (۱۶/۸٪)، هپاتیت اتوایمیون (۱۶٪)، هپاتیت سی (۵/۵٪)، هپاتوسلولار کارسینوما (۵/۵٪)، بیماری ویلسون (۴/۶٪)، سندرم بودکیاری (۳/۳٪)، استئاتوهپاتیت غیرالکلی (۲/۵٪) و سیروز صفراوی اولیه (۲٪) هستند. (۶۰)

در ادامه به توضیح مختصر فارماکوتراپی اختصاصی علل پیوند کبد شایع ایران پرداخته می شود:

بیماری های کبدی غیر الکلی و سندرم متابولیک

سیروز کریپتوژنیک و بیماری های کبدی غیر الکلی (NAFLD^{۴۷} و NASH^{۴۸}) در زمینه سندرم متابولیک به طور فزاینده ای در حال تبدیل شدن به مشکلات رایج پزشکی در کشورهای توسعه یافته هستند. بیماران مبتلا به NASH معمولاً از چاقی، دیس لیپیدمی، مقاومت به انسولین، فشار خون بالا و مشکلات قلبی عروقی رنج می برند که ارزیابی و انتخاب بیمار قبل از پیوند، عوارض و مرگ و میر در لیست انتظار و در نهایت نتایج پس از پیوند را تحت تاثیر قرار می دهد. (۶۱)

مدیریت بیماران در لیست پیوند

مشکلات قلبی عروقی: NASH با خطر افزایش بیماری قلبی عروقی قبل و بعد پیوند همراه است. بنابراین در بیماران مبتلا به سیروز NASH، آزمایش غیرتهاجمی عملکرد قلب (مثل اکوکاردیوگرافی استرس دوبوتامین) و آنژیوگرافی عروق کرونر (در صورت نتیجه غیرطبیعی آزمایش غیرتهاجمی) توصیه می شود. بیماران مبتلا به سیروز NASH و ریسک فاکتورهای قلبی عروقی، از دریافت بتا بلوکر انتخابی قلبی، استاتین و ورزش در لیست انتظار پیوند سود می برند. ورزش سبب کاهش وزن و بهبود توده عضلانی توصیه می شود. (۵۹، ۶۱)

سندرم متابولیک: غربالگری مناسب برای فشار خون، دیابت، دیس لیپیدمی و چاقی در بیماران NASH در انتظار پیوند، توصیه می شود. در صورت وجود هر کدام از جنبه های سندرم متابولیک، پیشنهاد میشود استراتژی های درمانی قبل از پیوند آغاز شود. علاوه بر اصلاح رژیم غذایی، فعالیت بدنی و منع مصرف الکل که می تواند تاثیر مفیدی بر هر کدام از این جنبه ها داشته باشد، درمان دارویی کافی توصیه می شود.

- برای دیابت در سیروز جبران نشده، انسولین اولین درمان است. در سیروز جبران شده، پیوگلیتازون و لیپراگلویتاید به دلیل اثرات مثبتی که در بهبود ویژگی های بافت شناسی NASH نشان داده اند، بیشتر مورد توجه هستند. این داروها میتوانند در صورت عدم توان تجویز متفورمین و یا به عنوان درمان کمکی همراه متفورمین مورد استفاده قرار گیرند. توجه شود، هر چند که

^{۴۷} Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

^{۴۸} Non-Alcoholic Steatohepatitis

طبق مونوگراف داروی متفورمین، بیماری های کبدی سبب افزایش ریسک اسیدوز لاکتیک میشوند ولی در مطالعات به طور موفقیت آمیزی مورد استفاده قرار گرفته است. با این وجود پیشنهاد میشود متفورمین در بیماران دارای ریسک فاکتورهای اسیدوز لاکتیک با احتیاط مصرف شود.

- برای دیس لیپیدی، درمان با استاتین به عنوان درمان خط اول در نظر گرفته شود. (۶۱)
- برای فشارخون بالا، طبق برخی منابع، هرچند با شواهد کم، بتابلاکر های غیرانتخابی به عنوان بهترین گزینه برای درمان فشار خون بالا و فشار خون پورتال توصیه میشوند. هنگامی که بتابلاکرها برای پیشگیری یا درمان بیماری های قلبی عروقی تجویز می شوند، می توان از بتابلاکرها انتخابی قلبی استفاده کرد. انتخاب بعدی، داروهای ACEI^{۴۹}/ARB^{۵۰} هستند. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد مهار کردن سیستم رنین آنژیوتانسین ممکن است بر بافت شناسی NAFLD از جمله فیبروز تاثیر بگذارد. (۶۱)
- برای چاقی، پیشنهاد میشود که بیماران ۵ تا ۷٪ از وزن بدن خود را با تصحیح رژیم غذایی و ورزش کم کنند. سرعت کاهش وزن ۰/۵ تا ۱ کیلوگرم در هفته پیشنهاد میشود. درمان دارویی یا جراحی هم در برخی بیماران میتوانند مدنظر قرار گیرند. برای ملاحظات تغذیه ای این بیماران به فصل ۶ مراجعه شود.

مشکلات کلیوی: NASH با افزایش شیوع بیماری مزمن کلیوی مرتبط است و در واقع، شایع ترین علت پیوند کبد و کلیه همزمان در برخی کشورها است. شایان ذکر است که به دلیل شیوع بالای سارکوپنی در بین بیماران مبتلا به NASH، استفاده از کراتینین سرم برای سنجش عملکرد کلیه، ممکن است GFR را بالاتر تخمین می زند. بنابراین اندازه گیری مستقیم GFR یا تخمین GFR با استفاده از سیستماتین C دقیق تر از تخمین های عملکرد کلیوی است که بر اساس کراتینین سرم به دست می آید. (۶۲)

مدیریت بیماران پس از پیوند:

نرخ بقای بیماران و کبد پیوندی در پیوند به دنبال NASH مشابه سایر بیماری ها است ولی برخی از شواهد بافت شناسی NAFLD به دنبال پیوند کبد در این بیماران، شایع تر است. به عنوان مثال، استئاتوز درجه ۲ یا بالاتر، در ۶۰٪ از دریافت کنندگان پیوند کبد تا پایان سال دوم پس از عمل مشاهده می شود، که نرخی بالاتر از بیماران تحت پیوند با علل دیگر است. همچنین احتمال بروز سندرم متابولیک در این بیماران بیشتر از گیرندگان پیوند کبد به دلیل سایر مشکلات است. (۶۲)

سندرم متابولیک و بیماری های قلبی عروقی:

جهت درمان بیماران پس از پیوند، توصیه های عمومی جلوگیری از افزایش وزن بدن، منع مصرف الکل و سیگار، کنترل فشار خون بالا، دیس لیپیدی، دیابت و چاقی، باید مدنظر قرار گیرند. (۴، ۱۰) درمان های مربوط به چاقی، دیس لیپیدی، پرفشاری خونی و دیابت بعد از پیوند در فصل ۵ و نکات مربوط به تغذیه بیماران در فصل ۶ بررسی شده است.

نقش داروهای ایمونوساپرسیو:

ایمونوساپرسیو های مختلف می توانند در توسعه جنبه های مختلف سندرم متابولیک تاثیر بگذارند بنابراین، پیوند کبد ممکن است سبب ایجاد یا بدتر شدن سندرم متابولیک میشود. علاوه بر درمان های اختصاصی هر کدام از حیطه های سندرم متابولیک، یکسری تغییرات در رژیم ایمونوساپرسیو بیماران میتواند در پیشگیری یا درمان جنبه های مختلف سندرم متابولیک کمک کننده

^{۴۹} Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor

^{۵۰} Angiotensin Receptor Blocker

باشد. تاثیرات داروهای ایمونوساپرسیو بر جنبه های مختلف سندرم متابولیک در جدول شماره ۱۰ بیان شده است. (۱، ۶۳) طبق مطالعات، حذف خیلی سریع یا عدم استفاده از کورتیکواستروئید در بیماران با ریسک رد پیوند پایین و ریسک هایپرنتشن و دیابت بالا میتواند مفید باشد. البته طول مدت مناسب برای مصرف کورتیکواستروئید و نیز سایر مزایا و معایب عدم استفاده از آن ها، به دلیل شواهد کم مشخص نیست. (۱۱)

جدول شماره ۱۰: تاثیر داروهای ایمونوساپرسیو بر جنبه های مختلف سندرم متابولیک				
نوع دارو	دیس لیپیدمی	هایپرنتشن	چاقی	دیابت
CNI	++/+ بیشتر با سیکلوسپورین	++	+ بیشتر با سیکلوسپورین	++/+ بیشتر با تاکرولیموس
آنتی متابولیت	-	-	-	-
کورتیکواستروئید	++	++	+	+++
mTORi	+++	+	-	+

هپاتیت ب

علیرغم پیشرفت های فراوان در زمینه درمان هپاتیت ب (HBV⁵¹)، پیوند کبد همچنان مهم ترین روش درمانی برای بیماران دچار سیروز کبدی ناشی از هپاتیت ب، نارسایی فولمینانت کبدی و یا عفونت همزمان با هپاتوسلولار کارسینوما محسوب میشود. (۶۴، ۶۵) به دلیل افزایش تکثیر ویروس با رژیم ایمونوساپرسیو و نیز به دلیل اثرات تسهیل کننده کورتیکواستروئید ها در تکثیر این ویروس، این بیماری در گذشته به عنوان یکی از شایعترین بیماری های عود کننده بعد پیوند کبد مطرح بود که در صورت عود منجر به از دست دادن بافت پیوندی در ۵۰٪ بیماران میشود. ولی در حال حاضر به دلیل استفاده از ایمونوگلوبولین هپاتیت ب و داروهای آنالوگ نوکلئوتیدی بعد از پیوند، عود آن بسیار کاهش یافته و پیوند پیامد بالینی خوبی دارد. (۶۴، ۶۶، ۶۷) هر چند در حال حاضر نیز برخی ریسک فاکتورها سبب افزایش عود هپاتیت ب بعد از پیوند میشوند، از جمله این ریسک فاکتورها میتوان بار ویروسی بالا (بالای ۱۰۰۰۰۰ کپی در میلی لیتر و معادل ۲۰۰۰۰ واحد در میلی لیتر)، داشتن سرولوژی مثبت HBe Ag و یا مقاومت به داروهای ضد ویروس قبل از پیوند را نام برد. از طرف دیگر برخی عوامل مثل پیوند در زمینه نارسایی حاد کبدی، ابتلای همزمان به هپاتیت د و بار ویروسی پایین (خود به خودی یا ناشی از استفاده از ضد ویروس) میتواند از عود هپاتیت ب جلوگیری کند. (۶۴، ۶۷) بنابراین بهتر است تمام بیماران مبتلا به هپاتیت ب و کاندید دریافت پیوند کبد که بار ویروسی قابل اندازه گیری دارند، قبل از پیوند تحت درمان با داروهای ضد ویروس قرار گیرند تا بار ویروسی در زمان پیوند به حداقل برسد و بعد از پیوند نیز باید آنتی ویروس تا پایان عمر ادامه یابد. داروهای انتکاویر (ETV)، تنوفوویر دیزوپروکسیل فومارات (TDF) و تنوفوویر آلفنامید (TAF) به دلیل اثربخشی بالا و خطر پایین مقاومت ویروسی که دارند، انتخابی هستند. اگرچه اطلاعات کافی در مورد داروی TAF در جمعیت سیروز جبران نشده و نیز بیماران پیوند کبد در دسترس نیست، ولی در افرادی که در معرض عوارض کلیوی یا استخوانی قرار دارند جایگزین مناسبی برای TDF است. بیماران با سیروز جبران نشده باید از نظر عوارض جانبی داروها همانند عوارض کلیوی و اسیدوز لاکتیک مانیتور شوند. درمان با اینترفرون پگیله در سیروز جبران نشده به دلیل عوارض جانبی بالا، ممنوعیت مصرف دارد. اگرچه چندین داروی آنالوگ نوکلئوتیدی خوراکی مانند لامیوودین، آدفوویر و تلبیوودین برای درمان هپاتیت ب تاییدیه دارند، ولی به دلیل خطر بالای مقاومت ویروسی برای استفاده در بیماران کاندید پیوند یا دریافت کنندگان پیوند کبد توصیه نمی شوند. پس از پیوند بیماران برحسب شرایط ممکن است رژیم های پروفیلاکسی توسط داروهای ضد ویروس با یا بدون ایمونوگلوبولین هپاتیت ب دریافت کنند. که در الگوریتم های شماره ۱۵ و ۱۶ به تفصیل توضیح داده شده است. (۲، ۶۴، ۶۵، ۶۷، ۶۸)

الگوریتم شماره ۱۵: پیشگیری از عود هپاتیت ب و د در بیماران پیوند کبد

تمام گیرندگان و دهندگان پیوند باید از نظر هپاتیت ب (HBsAg, HBsAb, HBeAg) غربالگری شوند. همچنین تمام گیرندگان پیوند کبد مبتلا به هپاتیت ب باید از نظر سرولوژی هپاتیت د هم غربالگری شوند. تمام گیرندگان غیرایمن و برخی بیماران که فقط HBcAb مثبت دارند، جهت ایجاد آنتی بادی HBsAb، باید واکسن هپاتیت ب دریافت کنند. (برای واکسیناسیون و غربالگری های عفونی قبل پیوند به جداول شماره ۱۵ و ۳۴ مراجعه شود)

گیرنده HBsAg منفی و HBeAg مثبت

✓ بیمار از نظر HBV DNA و HDV Ab بررسی شوند، تا هپاتیت ب و د نهفته شناسایی شود.

• رژیم پروفیلاکسی: انتکاویر ۰/۵ mg در روز یا تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات ۳۰۰ mg در روز یا تنوفویر آلفانامید ۲۵ mg در روز مادام العمر (تنظیم دوز ماه (تنظیم دوز کلیوی داروها در جدول شماره ۱۱)

⇨ در صورت دریافت پیوند از دهنده HBcAb مثبت، مانیتورینگ بیمار به همراه رژیم پروفیلاکسی طولانی مدت (تا پایان عمر) با لامیوودین ۱۰۰ mg در روز یا انتکاویر یا تنوفویر مطابق دوزهای گفته شده لازم است. (در مورد دریافت پیوند از دهنده HBcAb مثبت، در بیماران غیر هپاتیت ب به جدول شماره ۱۵ در فصل ۴ مراجعه شود)

گیرنده HBsAg مثبت

✓ بررسی از نظر HDV Ab و HBV DNA, HBeAg, HBeAb.

✓ در صورت مثبت بودن HDV Ab بیمار باید از نظر HDV RNA بررسی شود.

• رژیم پروفیلاکسی: انتکاویر ۰/۵ mg در روز یا تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات ۳۰۰ mg در روز یا تنوفویر آلفانامید ۲۵ mg در روز مادام العمر (تنظیم دوز کلیوی داروها در جدول شماره ۱۱) ± ایمونوگلوبولین هپاتیت ب* (HBIG) بر حسب ریسک عود:
- بیماران با ریسک عود پایین: عدم دریافت HBIG و یا رژیم های کوتاه مدت ۷ روزه HBIG
- بیماران با ریسک عود بالا: رژیم های طولانی مدت HBIG (حداقل یک سال)
ریسک بالا شامل موارد زیر:

✓ بیماران با HBV DNA مثبت در زمان پیوند

✓ بیماران با HBeAg مثبت

✓ بیماران مبتلا به HIV همزمان

✓ پیوند به علت هپاتوسلولار کارسینوما

✓ بیماران مبتلا به هپاتیت د همزمان

*در مورد دوز و طول مدت HBIG اتفاق نظر وجود ندارد. برخی مراکز ۱۰۰۰۰ واحد وریدی در فاز anhepatic، سپس ۲۰۰۰-۱۰۰۰۰ واحد روزانه تا یک هفته، پس از آن هر دو هفته (شروع از روز ۱۴) تا هفته ۱۲ و سپس ماهیانه (شروع از ماه ۴) پیشنهاد میکنند. اندازه گیری سطح HBsAb: ترجیحا در هفته اول سطح آن به ۵۰۰ واحد در لیتر برسد و در سال اول بالای ۱۰۰-۵۰۰ واحد در لیتر حفظ شود. در بیماران با ریسک عود بالا چک سالیانه HBsAb پیشنهاد میشود تا سطح آن بالای ۱۰۰ حفظ شود.

مانیتورینگ هپاتیت ب و د

✓ HBsAg و HBV DNA هر ۱ تا ۳ ماه یکبار درسال اول پیوند و سپس هر ۶ ماه یکبار مانیتور شود. همچنین چک سالیانه HBsAb در بیماران با ریسک بالا پیشنهاد میشود.

✓ در صورت عدم پایبندی بیمار به دارو و یا در صورت شک به پایبندی بیمار به دارو، فواصل مانیتورینگ کاهش یابد.

✓ HDV RNA هر ۳ ماه یکبار درسال اول پیوند و سپس هر ۶ ماه یکبار در بیماران دچار عفونت همزمان هپاتیت ب و د مانیتور شود.

✓ در بیماران با عفونت همزمان هپاتیت ب و د، بار ویروسی هپاتیت ب کاهش میابد. بنابراین در صورتی که بیمار دچار افزایش ALT شود ولی HBV DNA پایین یا غیر قابل اندازه گیری باشد، بایستی از نظر عفونت همزمان هپاتیت د هم بررسی شود.

الگوریتم شماره ۱۶: درمان هپاتیت ب و د راجعه بعد از پیوند و یا de novo در گیرنده پیوند کبد

هپاتیت د

تشخیص: وجود HDV RNA در خون، وجود آنتی ژن HDV در نمونه بافت شناسی
☒ در صورت عود هپاتیت د ممکن است HBsAg و HBV IgM مثبت باشند ولی HBeAg و HBV DNA غیر قابل اندازه گیری باشد.

☑ درمان باید با درمان هپاتیت ب با هدف کاهش HBV DNA صورت گیرد.
☒ آنالوگهای نوکلئوتیدی علیه این ویروس موثر نیست و تنها داروی تایید شده برای هپاتیت د، اینترفرون آلفا پگیله شده میباشد. ولی به علت عدم وجود شواهد کافی برای مصرف این دارو پس از پیوند کبد، مصرف آن با احتیاط و با مانیتور عملکرد بافت پیوندی و بررسی از نظر رد پیوند، باید صورت گیرد.

هپاتیت ب

تشخیص: توسط علائم بالینی و وجود HBV DNA در خون می باشد. به طور نادر میتواند به صورت هپاتیت کلستاتیک فیبروتیک باشد.
☒ در صورتی که بیمار پروفیلاکسی با ایمونوگلوبولین دریافت میکند سرولوژی منفی از نظر HBsAg خواهد داشت ولی در صورت عدم دریافت ایمونوگلوبولین (علیرغم دریافت داروهای ضد ویروسی)، ممکن است سرولوژی HBsAg مثبت بدون HBV DNA قابل اندازه گیری داشته باشد.

☑ بیمار از نظر پایبندی به رژیم پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروس بررسی شود.
☑ بیماران دریافت کننده رژیم پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروس باید از نظر مقاومت دارویی بررسی شوند.

- خط اول درمان: انتکاویر ۰/۵ mg در روز یا تنوفوویر دیزوپروکسیل فومارات ۳۰۰ mg در روز یا تنوفوویر آلفانامید ۲۵ mg در روز
- خط اول درمان در بیمارانی که قبلاً لامیوودین دریافت کرده اند: تنوفوویر
- در صورت وجود مقاومت دارویی قبل یا بعد از پیوند، درمان ضد ویروس به داروی دیگری تغییر* یابد:
 - وجود مقاومت به انتکاویر، لامیوودین و تلبیووودین: تغییر به تنوفوویر
 - وجود مقاومت به آدفوویر: تغییر به تنوفوویر یا انتکاویر
 - وجود مقاومت به تنوفوویر دیزوپروکسیل فومارات: انتکاویر

*تغییر دارو به داروی دیگر، به اندازه اضافه کردن داروی جدید (بدون مقاومت متقابل) موثر است.
(تنظیم دوز کلیوی داروها در جدول شماره ۱۱)

طول مدت درمان: تا پایان عمر

جدول شماره ۱۱: تنظیم دوز کلیوی داروهای انتاکاویر، تنوفویر و لامیوودین		
نام دارو	کلیرانس کراتینین (ml/min)	دوز توصیه شده
تنوفویر دیسوپروکسیل فومات	بیشتر از ۵۰	۳۰۰ mg روزانه
	۴۹-۳۰	۳۰۰ mg هر ۴۸ ساعت
	۲۹-۱۰	۳۰۰ mg هر ۷۲ تا ۹۶ ساعت
	کمتر از ۱۰ و در حال دریافت همودیالیز	۳۰۰ mg هر ۷ روز یا بعد از مجموع مدت زمان ۱۲ ساعت دیالیز
	کمتر از ۱۰ بدون همودیالیز یا در حال دریافت CAPD ^{۵۲}	اطلاعات کافی وجود ندارد.
تنوفویر آلفاناماید	بیشتر یا مساوی ۱۵	۲۵ mg روزانه
	کمتر از ۱۵	توصیه نمی شود
	تحت همودیالیز	۲۵ mg روزانه (بعد از دیالیز)
انتاکاویر*	بیشتر از ۵۰	۰/۵ mg روزانه
	۴۹-۳۰	۰/۲۵ mg روزانه یا ۰/۵ mg هر ۴۸ ساعت
	۲۹-۱۰	۰/۱۵ mg روزانه یا ۰/۵ mg هر ۷۲ ساعت
	کمتر از ۱۰ یا همودیالیز یا تحت CAPD	۰/۰۵ mg روزانه یا ۰/۵ mg هفتگی (بعد از دیالیز)
لامیوودین	بیشتر از ۵۰	۱۰۰ mg روزانه
	۴۹-۳۰	۱۰۰ mg روز اول و سپس ۵۰ mg روزانه
	۲۹-۱۵	۱۰۰ mg روز اول و سپس ۲۵ mg روزانه
	۱۴-۵	۳۵ mg روز اول و سپس ۱۵ mg روزانه
	کمتر از ۵ یا همودیالیز یا تحت CAPD	۳۵ mg روز اول و سپس ۱۰ mg روزانه (بعد از دیالیز)
* در صورت مطرح بودن مقاومت به لامی وودین و استفاده از انتاکاویر، تمام دوزینگ های فوق دوبرابر می شود و فرکانس تجویز ثابت می ماند.		

هپاتیت سی

هپاتیت سی (HCV^{۵۳}) در گذشته از مهم ترین علل پیوند کبد در جهان بوده که خوشبختانه امروزه به دلیل مصرف داروهای ضد ویروس با اثر مستقیم (DAA^{۵۴}) کاهش یافته است. در صورت عدم درمان هپاتیت سی قبل از پیوند، عود آن بعد پیوند شایع

^{۵۲} Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

^{۵۳} Hepatitis C Virus

^{۵۴} Direct Acting Antiviral

است که از مهم ترین علل سیروز مکرر، اختلال عملکرد و از بین رفتن کبد پیوندی است. بنابراین درمان بیماران قبل از پیوند از اهمیت ویژه ای برخوردار است. ریسک فاکتورهایی که سبب افزایش مرگ و میر ناشی از عود HCV بعد از پیوند میشوند به دو دسته تقسیم میشوند: عوامل مرتبط با گیرنده که شامل جنسیت زن، سن بالا، نژاد سیاه، MELD بالا، دیابت و درمان با دیالیز هستند و عوامل مرتبط با دهنده که شامل سن بالا، دیابت، نژاد آسیایی و زمان طولانی ایسکمیک سرد ارگان هستند. علاوه بر این، استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی با دوز بالا برای درمان رد حاد، عفونت همزمان HIV^{۵۵} یا CMV، بار ویروسی بالای HCV و استئاتوز بافت پیوندی باعث تسریع فیروز ناشی از عود HCV می شود. در حال حاضر به دلیل استفاده از داروهای DAA و درمان بسیاری از بیماران قبل از دریافت پیوند یا در صورت عود مجدد HCV بعد از پیوند، اهمیت این ریسک فاکتورها کاهش یافته است. موثرترین راه پیشگیری از عود هپاتیت سی، ریشه کن کردن ویروس قبل از پیوند است. با این وجود، تصمیم برای درمان بیماران کاندید پیوند باید با توجه به موارد زیر در نظر گرفته شود: اندیکاسیون پیوند (مثل وجود HCC همزمان)، دسترسی به اهدا کننده (از جمله اهداکنندگان آلوده به HCV) و بیماریهای همراه که ممکن است بر ایمنی و اثربخشی درمان تاثیر بگذارد. مهارکننده های پروتئاز به دلیل خطر سمیت بیشتر در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده ممنوع هستند. بنابراین، درمان بیماران کاندید پیوند کبد جبران نشده باید شامل ترکیبی از سوفوسبوویر (SOF) و مهار کننده NS5A مانند لیدپاسویر (LDV)، ولپاتاسویر (VEL) یا داکلاتاسویر (DAC) باشد. وضعیت کبدی بیمار در پاسخ بیماران به درمان تاثیر گذار است به عنوان مثال بیماران Child-Pugh B نسبت به Child-Pugh C به میزان بیشتری به پاسخ پایدار ویروسی (SVR)^{۵۶} می رسند. در صورت عود یا ایجاد HCV بعد از پیوند، شروع درمان باید بلافاصله بعد از زمانی که بیمار از نظر بالینی پایدار شد (معمولا پس از چند هفته اول پیوند)، حتی قبل از آماده شدن نتایج آزمایشات یا شواهد بافت شناسی آغاز شود. پیامد درمان این بیماران با داروهای ضد ویروس تفاوتی با جمعیت غیر پیوندی ندارد. ترکیب داروهای DAA در هر یک از موارد عود مکرر هپاتیت سی و وجود سیروز (جبران شده یا نشده)، عود هپاتیت سی به صورت کلستاتیک شدید و پیوند در زمینه HIV/HCV همزمان پیشنهاد میشود. داروهای DAA در بیماران پیوند کبد به خوبی تحمل میشود، اما در دو مورد نگرانی وجود دارد: اختلال عملکرد پیوند با واسطه ایمنی (در قالب هپاتیت پلاسماسل، رد حاد و رد مزمن) و فعال شدن مجدد HBV که به علت بهبود عملکرد سیستم ایمنی به دنبال درمان هپاتیت سی ایجاد میشود. (۶۷، ۶۹، ۷۰) در حال حاضر اتفاق نظر روی انتخاب رژیم ایمونوسپرسیو مناسب در این بیماران وجود ندارد ولی طبق مطالعات بعضی داروها پیامد این بیماران را بدتر میکنند و بهتر است استفاده نشوند مثل آلمتوزومب و OKT3^{۵۷} (۴، ۷۱).

Human Immunodeficiency Virus ^{۵۵}

Sustained Virologic Response ^{۵۶}

Muromonab-CD3 ^{۵۷}

الگوریتم شماره ۱۷: درمان هپاتیت سی در بیماران پیوند کبد

تمام گیرندگان و دهندگان پیوند باید از نظر هپاتیت سی (HCV antibody) غربالگری شوند. (مراجعه به جدول شماره ۱۵ برای غربالگری)

درمان

تشخیص: با وجود HCV RNA در خون صورت میگیرد.

قبل از شروع درمان بهتر است بیمار از نظر شدت مشکل کبدی بررسی شود و درمان بلافاصله بعد از پایدار شدن بیمار از نظر بالینی (معمولا پس از چند هفته اول پیوند) شروع شود و نباید تا زمان پیشرفت بیماری صبر شود.

- **درمان دارویی:** جهت انتخاب داروی مناسب باید ژنوتیپ ویروس، بار ویروس، هموگلوبین، پایداری بالینی بیمار، سابقه مواجهه با DAA و تداخلات داروهای ضد ویروس مختلف با رژیم ایمنونوسپرسیو بیمار مد نظر قرار گیرد. استراتژی کلی درمان به شرح جدول شماره ۱۲ است.
- **پیوند مجدد:** در صورت وجود سیروز جبران نشده در بیمار با هپاتیت سی پیوند مجدد میتواند مد نظر قرار گیرد.

مانیتورینگ

- ✓ بررسی ژنوتیپ بیماران، در صورت استفاده از داروهای پان ژنوتیپ (سوفوسبویر-ولپاتاسویر و سوفوسبویر-داکلاتاسویر) لازم نیست ولی در صورت استفاده از داروهای غیر پان ژنوتیپ (سوفوسبویر-لدیپاسویر) بایستی ارزیابی صورت گیرد.
- ✓ در صورت مواجهه قبلی با داروهای لدیپاسویر، ولپاتاسویر و داکلاتاسویر، بیماران قبل از شروع درمان از نظر مقاومت دارویی بررسی شوند.
- ✓ بیماران باید از نظر ابتلای همزمان به هپاتیت ب حاد یا مزمن، هپاتیت آ و HIV و هپاتوسلولار کارسینوما بررسی شوند. بیماران غیر ایمن برای هپاتیت ب و آ واکسینه شوند. بهتر است بیماران دچار فیبروز و یا سیروز شدید (متاویر اسکور F3, F4) هر ۶ ماه پس از درمان، از نظر هپاتوسلولار کارسینوما بررسی شوند.
- ✓ بیماران باید در حین درمان و پس از اتمام آن تا زمان رسیدن به پاسخ پایدار ویروسی در هفته ۱۲ (SVR12) از نظر فعال شدن مجدد هپاتیت ب هم بررسی شوند. در صورتی که بیمار HBsAg مثبت باشد، درمان همزمان با داروهای ضد ویروس هپاتیت ب تا ۱۲ هفته پس از اتمام DAA صورت گیرد. در صورتی که بیمار HBsAg منفی و anti-HBc Ab مثبت باشد، سطح ALT باید مورد ارزیابی قرار گیرد و در صورتی که سطح ALT ثابت بماند و با افزایش یابد بایستی HBsAg و HBV DNA تست شوند.
- ✓ بیماران باید هر ۴ هفته تا پایان درمان از نظر مورد عوارض احتمالی دارو، عملکرد کلیوی و آنزیم های کبدی بررسی شوند. در صورت افزایش آنزیم های کبدی در حین دریافت ضد ویروس، بایستی بیماران از نظر رد پیوند مورد ارزیابی قرار گیرند.
- ✓ اگر از ریباویرین استفاده می شود هموگلوبین بیمار در هفته های ۲ و ۴ و پس از آن هر ۴ هفته تا پایان درمان چک شود. در صورت وجود سیروز جبران نشده Child-Pugh B, C و افت هموگلوبین به زیر ۱۰ باید دوز ریباویرین کاهش یابد (هر بار کاهش ۲۰۰ میلی گرم دوز) و در صورت افت هموگلوبین به زیر ۸/۵ ریباویرین قطع شده و درمان از ۱۲ هفته به ۲۴ هفته افزایش یابد.
- ✓ جهت ارزیابی پاسخ به درمان، حداقل ۱۲ هفته بعد از کامل شدن درمان مجدداً HCV RNA توسط تست حساس (قابلیت شناسایی زیر ۱۵ واحد در میلی لیتر) بررسی شود. در صورت عدم وجود تست حساس، چک HCV RNA ۲۴ هفته پس از درمان صورت گیرد. در صورت رسیدن به SVR، بیمار تا ۶ تا ۱۲ ماه بعد مجدداً از نظر HCV RNA بررسی شود.
- ✓ با توجه به اثربخشی بالای داروهای DAA در ریشه کنی ویروس، در صورت درمان بلافاصله پس از پیوند و قبل از ایجاد فیبروز، نیازی به مانیتور روتین کبد از نظر فیبروز نمیباشد. ولی در بیمارانی که پاسخ مناسب به درمان نداده اند و یا در زمان ریشه کنی ویروس فیبروز بالایی داشته اند، مانیتور پیشرفت فیبروز باید صورت گیرد. روش استاندارد ارزیابی فیبروز بیوپسی است ولی سایر روش های غیر مهاجم مثل الاستوگرافی میتوانند مورد استفاده قرار گیرند.

جدول شماره ۱۲: دوزینگ و طول درمان داروهای ضد ویروس در بیماران دارای هیپاتیت سی بعد از پیوند کبد

وضعیت کبدی بیمار	ژنوتیپ	داروی انتخابی	طول درمان	
فیروز خفیف تا متوسط (F0-3) و یا سیروز جبران شده (F4)	۱	SOF+LDV+RIB روزانه	۱۲ هفته	
		SOF+DAC+RIB روزانه		
			SOF+VEL+RIB روزانه	
	۲ و ۳	SOF+LDV روزانه	۲۴ هفته	
		SOF+DAC روزانه		
		(سطح توصیه ضعیف)		
	۲ و ۳	SOF+DAC+RIB روزانه	۱۲ هفته	
		SOF+VEL+RIB روزانه		
	۲ و ۳	SOF+DAC روزانه (در صورت عدم تحمل ریبویرین)	۲۴ هفته	
		SOF+RIB روزانه		
	(سطح توصیه ضعیف)			
۴	SOF+LDV+RIB روزانه	۱۲ هفته		
	SOF+DAC+RIB روزانه			
	SOF+VEL+RIB روزانه	۱۲ هفته		
	(سطح توصیه ضعیف)			
۴	SOF+LDV روزانه	۲۴ هفته		
	(سطح توصیه ضعیف)			
۵ و ۶	SOF+LDV+RIB روزانه	۱۲ هفته		
	SOF+DAC+RIB روزانه			
	SOF+VEL+RIB روزانه			
	(سطح توصیه ضعیف)			
سیروز جبران نشده	۱	SOF+LDV+RIB روزانه	۱۲ هفته	
		SOF+DAC+RIB روزانه		
		SOF+VEL+RIB روزانه		
	۲ و ۳	SOF+DAC+RIB روزانه	۱۲ هفته	
		SOF+VEL+RIB روزانه		
	۲ و ۳	SOF+RIB روزانه	۲۴ هفته	
		(سطح توصیه ضعیف)		
	۴	SOF+LDV+RIB روزانه	۱۲ هفته	
		SOF+DAC+RIB روزانه		
		SOF+VEL+RIB روزانه	۱۲ هفته	

	(سطح توصیه ضعیف)	
۱۲ هفته	روزانه SOF+LDV+RIB روزانه SOF+DAC+RIB روزانه SOF+VEL+RIB (سطح توصیه ضعیف)	۵ و ۶

اختصارات: سوفوسبوویر ۴۰۰ mg (SOF)، لدیپاسویر ۹۰ mg (LDV) و لپاتاسویر ۱۰۰ mg (VEL)، داکلاتاسویر ۶۰ mg (DAC)، ریبوویرین ۴۰۰ mg تا ۸۰۰ mg برای سیروز جبران شده و ۴۰۰ mg تا ۶۰۰ mg برای سیروز جبران نشده

☑ در صورت امکان تعیین ژنوتیپ، از داروهای مخصوص هر ژنوتیپ استفاده شود. در غیر این صورت از داروهای پان ژنوتیپ مثل SOF+DAC و SOF+VEL استفاده شود.

☑ هرچند LDV+ SOF با یا بدون ریبوویرین در یک مطالعه در بیماران پیوند کبد اثربخشی مناسبی نشان داده است ولی ریبوویرین در اغلب مطالعات درمان هیپاتیت سی بعد از پیوند کبد استفاده شده و به نظر میرسد از عود آن جلوگیری کند. بنابراین استفاده از آن برای تمام بیماران پیوند کبد پیشنهاد میشود. با توجه به وجود نارسایی خفیف کلیوی در اغلب بیماران پیوند کبد، این دارو با دوز های پایین ۴۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم روزانه در دو دوز منقسم برای موارد سیروز جبران شده و ۴۰۰-۶۰۰ میلی گرم روزانه در دو دوز منقسم برای سیروز جبران نشده شروع شده و در صورت تحمل افزایش یابد. حداکثر دوز در بیماران زیر ۷۵ کیلوگرم، ۱۰۰۰ میلی گرم روزانه و برابر یا بالای ۷۵ کیلوگرم ۱۲۰۰ میلی گرم روزانه است.

هیپاتیت اتوایمیون

۱۰ تا ۲۰٪ از بیماران مبتلا به هیپاتیت خودایمنی (AIH) نیاز به پیوند کبد دارند. پیوند کبد ممکن است در شرایط نارسایی حاد کبدی به دلیل AIH، بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده، MELD برابر یا بزرگتر از ۱۵ و برای بیماران مبتلا به کارسینوم کبدی مورد نیاز باشد. در نهایت، در بین بیمارانی که تحت پیوند قرار می گیرند، ۲۰ تا ۳۰٪ دچار عود AIH می شوند. (۷۲)

بیماران مبتلا به AIH به صورت کلی خطر بیشتری برای رد پیوند سلولی حاد دارند. علاوه بر این، قطع کورتیکواستروئیدها سبب افزایش خطر عود AIH شود که ممکن است منجر به رد مزمن کبد پیوندی شود. (۷۳) بنابراین، توصیه میشود بیماران AIH تحت درمان طولانی مدت با دوز کم داروهای کورتیکواستروئید علاوه بر رژیم ایمونوساپرسیو روتین قرار گیرند. (۱۰) همچنین سطح بالاتری از داروهای CNI در مقایسه با بیماران پیوندی توصیه میشود. (۵) جهت کاهش دوز پردنیزولون و سطوح هدف داروهای CNI به جداول شماره ۱ و ۳ در فصل ۱ مراجعه شود.

درمان اصلی در صورت عود AIH، افزایش رژیم ایمونوساپرسیو بیماران است. اغلب بیماران به افزودن داروی جدید یا افزایش دوز دارو ها (کورتیکواستروئیدها و یا آزاتیوپرین) پاسخ مناسب می دهند. بنابراین، تشخیص زودهنگام برای مدیریت موفق عود AIH کلیدی است. پیامد طولانی مدت در اغلب بیماران مناسب است و فقط کمتر از ۵٪ بیماران نیاز به پیوند مجدد به دنبال عود AIH دارند. در صورت شکست درمان، تقویت رژیم ایمونوساپرسیو بیمار با افزودن مایکوفنولات، تغییر یک CNI با CNI دیگر و یا جایگزینی CNI با mTORi همگی آزمایش شده و اثرات موفقیت آمیز داشته اند. (۷۴، ۷۵)

کلانژیت اسکروزان اولیه

پیوند کبد درمان انتخابی برای بیماران مبتلا به بیماری کبدی پیشرفته با MELD برابر یا بزرگتر از ۱۵ به دلیل PSC است. پیامد پیوند کبد برای PSC با نرخ بقای یک ساله تا ۸۵٪ تقریباً مشابه پیوند برای سایر بیماری‌ها است. عود PSC ممکن است در یک سوم بیماران رخ دهد و ۲۵٪ بیماران به علت عود PSC کبد پیوندی را از دست می‌دهند. ریسک فاکتورهای مختلفی در عود PSC نقش دارند از جمله سن، جنس مذکر، عدم تطابق جنسیتی در گیرنده و دهنده پیوند، وجود IBD بدون دستکاری کولون، عفونت سایتومگالوویروس، رد پیوند سلولی حاد مکرر، رد سلولی مقاوم به استروئید، وجود کولانژیوکاریسینوما قبل از پیوند، پیوند از دهنده زنده و زمان ایسکمیک طولانی. (۱۰، ۷۶) با توجه به خطر بالای رد پیوند در بیماران مبتلا به PSC، معمولاً پردنیزولون بیمار با دوز پایین ادامه می‌یابد و سطح بالاتری از داروهای CNI پیشنهاد میشود. (۵) علاوه بر این، کولکتومی قبل و در طول پیوند کبد اولیه از عود PSC محافظت می‌کند. (۷۷) جهت کاهش دوز پردنیزولون و سطوح هدف داروهای CNI به جداول شماره ۳ و ۵ در فصل ۱ مراجعه شود.

هیچ درمانی با اثربخشی اثبات شده برای عود PSC بعد از پیوند کبد وجود ندارد. پیشگیری و یا درمان با اورسودوکسی کولیک اسید^{۵۸} (UDCA) در بسیاری از مراکز انجام می‌شود. هرچند این دارو پروفایل بیوشیمیایی کبد را بهبود می‌بخشد، اما تاثیر آن در پیامدهای بعد پیوند نامشخص است. با توجه به عدم وجود درمان موثر در صورت عود PSC پس از پیوند کبد، درمان علامتی تنگی صفاوی و عوارض آن مانند کلانژیت یا کلدوکولیتیاژیس، تنها گزینه‌های درمانی هستند. شایان ذکر است در نهایت پیوند مجدد برای بسیاری از بیماران به دنبال عود PSC در نظر گرفته میشود. (۷۴، ۷۵)

بیماری التهابی روده در بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه

PSC تقریباً در ۷۰٪ از بیماران با IBD همراه است و کولیت اولسراتیو شایع‌ترین نوع IBD است. سیر طبیعی IBD (اغلب کولیت اولسراتیو) پس از پیوند کبد متغیر است. اگرچه ممکن است IBD در برخی از بیماران خاموش بماند، اما در برخی دیگر علیرغم سرکوب سیستم ایمنی که برای پیوند استفاده می‌شود، ممکن است تهاجمی شود. بروز IBD de novo ممکن است در ۱۴-۳۰٪ از بیماران مبتلا به PSC پس از پیوند کبد ایجاد شود. ریسک فاکتورهای بیمار یا رژیم‌های ایمونوساپرسیوی که سبب تهاجمی شدن IBD میشوند به طور کامل معلوم نیست ولی گزارش‌هایی در مورد افزایش خطر در صورت استفاده از تاکرولیموس به همراه مایکوفنولات و نیز کاهش خطر در صورت استفاده از سیکلوسپورین و آزاتیوپرین وجود دارد. سایر ریسک فاکتورها شامل IBD فعال و عدم تجویز ۵ آمینوسالسیلیک اسید (۵-ASA) بعد پیوند است. (۷۷) IBD فعال در زمان پیوند کبد معمولاً با خطر بالاتر IBD پیشرونده و سایر عوارض شامل عفونت‌ها، سرطان کولورکتال، رد حاد و مزمن پیوند، ترومبوز شریان کبدی و عود PSC مرتبط است. درمان IBD بعد از پیوند مشابه سایر بیماران مبتلا به IBD است و به نظر می‌رسد داروهای مهارکننده فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α)^{۵۹} برای IBD مقاوم به درمان موثر باشد. در مورد رژیم ایمونوساپرسیو مناسب در این بیماران اتفاق نظر وجود ندارد. هنگام تصمیم‌گیری برای رژیم ایمونوساپرسیو، خطر بروز IBD فعال مقاوم به درمان (که با افزایش خطر نئوپلازی روده بزرگ، عود PSC، ترومبوز شریان کبدی و غیره مرتبط است) در مقابل خطر بالقوه افزایش رد پیوند

^{۵۸} Ursodeoxycholic Acid

^{۵۹} Tumour Necrosis Factor- α Inhibitors

برای رژیم‌های غیر تاکرولیموس در نظر گرفته شود. (۷۸) نکات استخراج شده از تجربیات منتشر شده در مورد مدیریت بیماران دچار IBD و PSC همزمان بعد از پیوند در جدول شماره ۱۳ لیست شده است.

جدول شماره ۱۳: نکات مربوط به مدیریت بیماران دچار IBD و PSC همزمان قبل و بعد از پیوند کبد	
قبل پیوند	<ul style="list-style-type: none"> • درمان کافی IBD جهت کنترل بیماری • غربالگری با کولونوسکوپی سالانه برای پایش نئوپلازی • تصمیم‌گیری در مورد کولکتومی در بیماران مبتلا به بیماری مقاوم به درمان و نئوپلازی • ترک سیگار به منظور کاهش خطر عود پس از پیوند • استفاده پیشگیرانه یا ادامه ۵-ASA برای جلوگیری از عود IBD •
بعد پیوند	<ul style="list-style-type: none"> • بررسی امکان جایگزینی تاکرولیموس با سیکلوسپورین • ترجیحا کاهش مصرف میکوفنولات به دلیل عوارض احتمالی گوارشی • درمان با آزاتیوپرین در صورت عود IBD • در نظر گرفتن آنتی TNF-α در IBD مقاوم • پیشگیری با وال گانسیکلوویر در بیماران پرخطر از نظر CMV • بررسی عفونت‌ها، بیماری‌های خودایمنی و بدخیمی‌ها • غربالگری با کولونوسکوپی سالانه برای پایش نئوپلازی • تصمیم‌گیری در مورد کولکتومی در بیماران مبتلا به بیماری مقاوم به درمان و نئوپلازی • درمان پوچیت مقاوم به درمان مزمن بر اساس دستورالعمل‌های استاندارد • پایش عود PSC (به ویژه در گیرندگان با کولون دست نخورده در حین پیوند کبد) • غربالگری بیماران پرخطر از نظر وایرمی CMV و درمان بیماران CMV مثبت • پایش رد پیوند و یا ترومبوز عروقی در بیماران مبتلا به IBD فعال

سیروز صفراوی اولیه

پیوند کبد انتخاب مناسبی برای بیماران PBC است. اگرچه تمام بیماران مبتلا به PBC از پیوند کبد سود می‌برند، اما بیمارانی که قبل از جراحی دچار بیماری مزمن و سوءتغذیه شده‌اند کمتر نفع می‌برند. بقای کوتاه مدت و بلندمدت پس از پیوند کبد برای PBC عالی است و نرخ بقای یک ساله در بسیاری مراکز ۹۰ تا ۹۵٪ است. (۱۰، ۷۹، ۸۰) رفع علائم مختلف مربوط به PBC به میزان متغیری پس از پیوند کبد رخ می‌دهد. خارش و عوارض بیماری پیشرفته کبد مانند آنسفالوپاتی، خونریزی واریس و سندرم هیپاتورنال معمولاً بلافاصله پس از پیوند بهبود می‌یابند. زردی و آسیت تا حدودی آهسته‌تر و در طی یک دوره چند روزه تا چند ماهه برطرف می‌شوند. اسپلنومگالی معمولاً ادامه دارد، اگرچه طحال بزرگ شده ممکن است کمی از نظر اندازه کاهش یابد. گزانتومای پوست نیز در عرض چند هفته برطرف می‌شود. (۸۱)

عود PBC در ۳۶٪ بیماران پس از پیوند کبد در طی ۱۰ سال گزارش شده است و تاثیر منفی بر پیوند و بقای بیمار دارد. طبق مطالعات، سن کمتر در هنگام تشخیص یا پیوند، ایسکمی سرد طولانی، افزایش سطح آلکالین فسفاتاز (بیشتر از حد طبیعی) در ماه ۶ و ۱۲ پس از پیوند، قطع سریع داروهای ایمونوساپرسیو و استفاده از تاکرولیموس، سیرولیموس یا میکوفنولات با خطر بالاتر عود مرتبط است. راهکارهای جلوگیری از عود PBC شامل استفاده از UDCA پس از پیوند کبد و استفاده از رژیم ایمونوساپرسیو حاوی سیکلوسپورین (به جای تاکرولیموس) است. برای اکثر بیماران، شروع درمان با UDCA با دوز ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم در روز، در دو دوز منقسم ظرف دو هفته بعد از پیوند برای جلوگیری از عود پیشنهاد می شود. (۸۱) با توجه به خطر بالای رد پیوند در بیماران مبتلا به PBC، معمولاً پردنیزولون بیمار با دوز پایین ادامه یابد و سطح بالاتری از داروهای CNI پیشنهاد میشود. (۵) علاوه بر این، طبق نتایج گزارشی، کولکتومی قبل و در طول پیوند کبد اولیه از عود PBC محافظت می کند. (۷۷) جهت کاهش دوز پردنیزولون و سطوح هدف داروهای CNI به جداول شماره ۱ و ۳ در فصل ۱ مراجعه شود.

تشخیص عود PBC باید بر اساس بافت شناسی باشد نه یافته های سرولوژیک یا بیوشیمیایی. اطلاعات محدودی برای درمان عود بیماری وجود دارد. به نظر می رسد UDCA آزمایش های بیوشیمیایی را در نیمی از بیماران بهبود می بخشد اما تاثیر آن بر سیر طبیعی عود PBC نامشخص است. از طرفی، مصرف UDCA با بهبود بقای بیمار و پیوند (در مقایسه با بیماران درمان نشده) همراه نیست. (۷۴، ۸۱)

هیپاتوسلولار کارسینوما

پیوند کبد یک گزینه مناسب و بالقوه درمانی برای برخی بیماران مبتلا به هیپاتوسلولار کارسینوما (HCC^{۶۰}) است. بقای کلی و نرخ عود بیماری پس از پیوند در بیماران منتخب طبق کرایتریای میلان، مشابه یا فقط کمی بدتر از بیمارانی است که به دلایلی غیر بدخیمی تحت پیوند کبد قرار می گیرند. علاوه بر این، بقای این بیماران منتخب پس از پیوند مشابه و یا بهتر از سایر درمان های جایگزین برای HCC است. بیماران منتخب طبق کرایتریای میلان شامل موارد زیر هستند:

- بیمارانی که دارای یک ضایعه با سایز ۵ سانتی متر یا کمتر هستند و یا بیمارانی که کمتر از سه ضایعه جداگانه دارند و هیچ کدام بزرگتر از ۳ سانتی متر نیست.
- شواهدی از تهاجم شدید عروقی ندارند.
- متاستاز به گره لنفاوی یا اندام های دیگر ندارند.

هنگامی که این معیارها به طور دقیق اعمال شوند، می توان به نرخ بقای سالانه ۷۵ درصد یا بالاتر دست یافت. (۸۲) حدود ۲۰٪ از بیمارانی که تحت پیوند کبد برای HCC قرار گرفته اند، طی دو سال دچار عود بیماری می شوند. بنابراین کاهش عوامل خطر جهت پیشگیری و نیز غربالگری بیماران بعد از پیوند جهت تشخیص زودهنگام از اهمیت بالایی برخوردار است.

نقش رژیم ایمونوساپرسیو

درمان های ایمونوساپرسیو با خطر عود مجدد تومور همراه است بنابراین کاهش دوز برخی دارو ها جهت پیشگیری از عود بیماری دارای اهمیت بالایی است. استفاده از عوامل تخلیه کننده سلول مثل rATG ممکن است عود HCC را پس از پیوند

^{۶۰} Hepatocellular Carcinoma

افزایش دهد. همچنین مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئیدها و سطح بالای CNI (تاکرولیموس < ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر و سیکلوسپورین < ۳۰۰ نانوگرم در میلی لیتر) با افزایش خطر عود HCC همراه است. نتایج حاصل از مطالعات گذشته نگر نشان می دهد که mTORi به ویژه سیرولیموس، عود HCC را تقریباً حدود ۵۰٪ کاهش می دهند. (۱، ۴، ۱۰). طبق مطالعه SILVER، استفاده از سیرولیموس (به تنهایی یا در ترکیب با CNI دوز پایین) سبب کاهش عود HCC، مرگ و میر کلی، مرگ و میر ناشی از عود HCC و افزایش RFS^{۶۱} بدون عارضه جانبی خاص در بیماران بعد پیوند کبد دارای HCC طی ۳ تا ۵ سال اول پیوند میشود. نکته ای که باید توجه کرد این است که اثرات مثبت این درمان در بیماران با ریسک عود پایین HCC و بیماران جوان زیر ۶۰ سال مشهود بود و در رابطه با بیماری که ریسک عود بالایی دارند و در کراتیریای میلان قرار نمیگیرند، نفعی دیده نشده یا بسیار کم بوده است. (۸۳)

طبق مطالعات مشاهده ای، آنتی متابولیت ها، آنتی بادی منوکلونال رسپتور اینترلوکین ۲ با خطر افزایش عود HCC همراه نبوده است. بنابراین در صورتی که به هر دلیلی امکان استفاده از mTORi نباشد، استفاده از مایکوفنولات جهت کاهش دوز CNI پیشنهاد میشود. (۶) برای رژیم های حاوی mTORi به الگوریتم های شماره ۴ تا ۸ مراجعه شود.

نقش شیمی درمانی

با توجه به اینکه برداشتن کبد نیاز به دستکاری گسترده دارد و احتمالاً منجر به انتشار سلول های تومور در حین عمل می شود، به صورت تئوری، شیمی درمانی کمکی بعد پیوند ممکن است مفید باشد. سورافنیب، یک مهارکننده تیروزین کیناز و درمان استاندارد برای HCC پیشرفته است. در حال حاضر استفاده از این دارو به عنوان درمان نئوادجوانت قبل از پیوند و نیز به عنوان درمان کمکی برای به تاخیر انداختن یا جلوگیری از عود HCC پس از پیوند در حال بررسی است. چندین داروی دیگر مانند لنواتینیب (Lenvatinib)، رگورافنیب (Regorafenib)، نیولومب (Nivolumab) نیز شناسایی و برخی موارد برای درمان HCC پیشرفته تایید شده اند اما هیچ یک از این داروها برای درمان نئوادجوانت یا شیمی درمانی کمکی بعد پیوند مورد بررسی قرار نگرفته اند. بنابراین در حال حاضر در مورد فواید شیمی درمانی کمکی به دنبال پیوند کبد برای HCC اتفاق نظر وجود ندارد. از طرف دیگر با توجه به وجود نگرانی هایی در مورد تأثیرات شیمی درمانی بر افزایش عود HCV و نیز سایر عوارض جانبی این داروها، استفاده از آن ها به جز در قالب مطالعات بالینی، پیشنهاد نمیشود. (۸۲)

غربالگری و پایش بیمار

استراتژی پایش پس از پیوند میتواند با توجه به خطر عود بیمار تنظیم شود و در حال حاضر اتفاق نظری در مورد رویکرد بهینه برای پایش پس از پیوند وجود ندارد. غربالگری به شرح زیر توسط برخی منابع پیشنهاد شده است: (۸۲، ۸۴)

- تصویربرداری شامل CT اسکن و MRI شکم و CT اسکن قفسه سینه هر سه تا شش ماه به مدت دو سال و سپس سالانه
- سنجش آلفا فتوپروتئین سرم (AFP^{۶۲}) در صورت افزایش اولیه، هر سه ماه به مدت دو سال و سپس هر شش ماه یکبار

درمان بیماری

در بیماران که دچار عود HCC بعد از پیوند کبد میشوند، معمولاً جراحی یا ابلیشن موضعی برای ضایعات قابل برداشت یا درمان سیستمیک از جمله سورافنیب برای ضایعات غیرقابل برداشت پیشنهاد می شود. شروع mTORi همزمان با کاهش یا قطع CNI به همراه سایر گزینه های درمانی توصیه میشود، مگر در شرایطی که منع مصرفی برای این داروها وجود داشته باشد. استفاده از

^{۶۱} Recurrence Free Survival

^{۶۲} Alpha-Fetoprotein

سورافنیب به همراه با یک mTORi در مقایسه با سورافنیب به تنهایی باعث افزایش بقا به میزان متوسط شش ماه میشود. با این حال، سورافنیب، به ویژه هنگامی که با یک mTORi ترکیب شود، اغلب با عوارض جانبی شدیدی همراه است که نیاز به کاهش یا قطع دوز دارد. (۶، ۱۷-۱۹) برای رژیم های حاوی mTORi به الگوریتم های شماره ۶ تا ۸ مراجعه شود.

سندرم بودکیاری

سندرم بودکیاری می تواند نارسایی کبدی پیشرونده سریع یا بیماری مزمن با آسیت غیرقابل درمان ایجاد کند. اغلب موارد سندرم بودکیاری ناشی از یک حالت انعقادی افزایش یافته^{۶۳} است و ۱۰٪ دیگر ناشی از بدخیمی هایی است که باعث فشرده شدن یا تهاجم مستقیم به وریدهای کبدی یا ونا کاوا می شود. شایع ترین علت اختلالات انعقادی، بیماری های میلوپرولیفراتیو مانند پلی سیتمی ورا^{۶۴} یا ترومبوسیتوز اسنشال^{۶۵} است. تعدادی از اختلالات انعقادی ارثی مانند جهش فاکتور ۷ لیدن نیز در ایجاد سندرم بودکیاری نقش دارند. بقا پس از پیوند به شدت بیماری در زمان پیوند، وسعت ترومبوزها و علت زمینه ای سندرم بودکیاری بستگی دارد. بهترین پیامد مربوط به بیمارانی است که ترومبوز محدود به وریدهای کبدی در زمینه علل قابل اصلاح با پیوند کبد دارند. در مقابل، بیماران مبتلا به بدخیمی و بیماران دارای ترومبوز ورید کبدی و ورید پورت همزمان، عوارض بعد عمل بیشتر و سود درازمدت کمتری دارند. (۸۵)

مدیریت سندرم بودکیاری بعد از پیوند، با توجه به علل زمینه ای مختلف، متفاوت است. استفاده از هیدروکسی اوره و آسپرین برای درمان بیماران مبتلا به بیماری های میلوپرولیفراتیو ایمن و موثر به نظر می رسد و از خطرات درمان با داروهای ضد انعقاد جلوگیری می کند. بیمارانی که نقص زمینه ای آن ها توسط پیوند قابل اصلاح باشد، نیازی به دریافت داروی آنتی کواگولانت یا آنتی پلاکت ندارند. سایر بیماران نیاز به دریافت آنتی کواگولانت به صورت مادام العمر دارند. عود سندرم بودکیاری به دلیل شروع زودهنگام داروهای ضد انعقاد و ادامه مادام العمر آن به طور قابل توجهی کاهش یافته است. (۸۶، ۸۷) الگوریتم شماره ۱۸ مدیریت این بیماران بعد از پیوند را نشان میدهد. برای استفاده از DOAC ها در سندرم بودکیاری اطلاعات محدودی وجود دارد ولی طبق اطلاعات موجود به نظر میرسد در بیماران با عملکرد کبدی و کلیوی مناسب، با احتیاط قابلیت مصرف دارند. توجه شود که مصرف DOAC در بیماران مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید ممنوعیت دارد. (۵۳، ۸۸) جهت اطلاعات بیشتر در مورد این داروها و همچنین قطع داروهای آنتی کواگولانت و آنتی پلاکت در حین پروسیجرها به فصل ۲ مراجعه شود.

بیماری ویلسون

بیماری ویلسون یک اختلال اتوزومال مغلوب دفع مس است که می تواند منجر به هیپاتیت حاد یا مزمن همراه با نارسایی کبدی شود. اغلب بیماران مزمن کبدی به طور چشمگیری به درمان با پنی سیلامین، ترینتین یا روی (زینک) خوراکی پاسخ می دهند و پیوند کبد فقط برای بیمارانی کاربرد دارد که مبتلا به سیروز جبران نشده علی رغم مصرف دارو هستند. با انجام پیوند کبد معمولاً تمام اختلالات متابولیک مرتبط به ویلسون بهبود می یابد. با این حال، اختلالات نورولوژیک طول کشیده ممکن است در

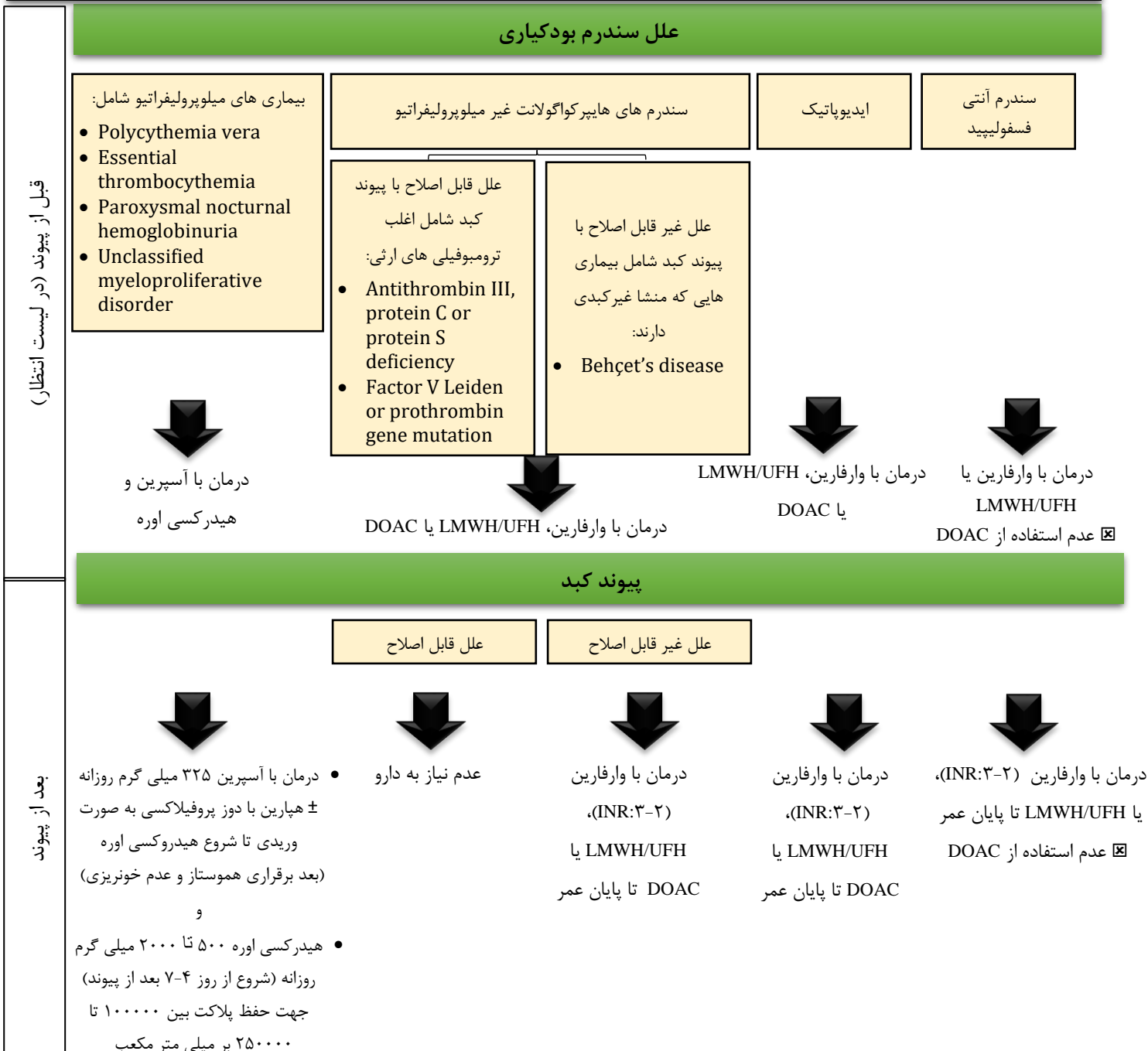
^{۶۳} Hypercoagulable State

^{۶۴} Polycythemia Vera

^{۶۵} Essential Thrombocytosis

برخی از بیماران بهبود نیابد. بقای طولانی مدت این بیماران عالی است و نیاز به استفاده از شلاتورهای مس و درمان با روی پس از پیوند نیست. (۸۵)

الگوریتم شماره ۱۸: مدیریت سندرم بودکیاری قبل و بعد از پیوند کبد



فصل چهارم: عفونت های بعد از پیوند

غربالگری قبل پیوند

غربالگری اهدا کنندگان و گیرندگان پیوند از نظر عفونی، جهت داشتن پیامدهای مطلوب پیوند ضروری است. اهداف غربالگری بیماری عفونی قبل از پیوند، شناسایی و درمان عفونت فعال قبل از پیوند، شناسایی و در صورت امکان تعیین خطر ابتلا به عفونت و در نهایت به کارگیری استراتژی هایی برای جلوگیری و کاهش عفونت های پس از پیوند می باشد.

غربالگری هر اهدا کننده عضو شامل شرح حال کامل پزشکی، معاینه فیزیکی، تست های آزمایشگاهی و بعضا رادیوگرافی است. شرح حال بیمار باید شامل ارزیابی عفونت های قبلی، واکسیناسیون، سابقه سفر، مواجهه شغلی و همچنین تاریخچه رفتارهای افزایش دهنده خطر ابتلا به بیماری های منتقل از راه خون یا جنسی (مثل استفاده از مواد مخدر، رفتار جنسی پرخطر، زندان) باشد. تفاوت های غربالگری اهداکنندگان زنده و مرگ مغزی تا حد زیادی بر اساس محدودیت زمانی است که برای ارزیابی اهداکنندگان مرگ مغزی وجود دارد. علاوه بر این، شرح حال اهداکنندگان مرگ مغزی محدود به اطلاعات و میزان آشنایی فرد شرح حال دهنده با شیوه زندگی اهدا کننده میباشد و ممکن است به دقت اهدا کننده زنده نباشد. (۸۹)

غربالگری عفونت های باکتریایی

دریافت کنندگان پیوند معمولا به دلیل عواقب ناشی از سیروز پیشرفته در ریسک عفونت های مختلفی هستند. لازم است انجام پیوند در گیرنده دارای عفونت فعال یا کنترل نشده تا زمان رفع عفونت یا کنترل آن به تاخیر بیفتد. از طرفی با توجه به اهمیت اطلاعات مربوط به فلور میکروبی گیرنده پیوند در انتخاب یک رژیم پروبیلاکسی مناسب، غربالگری از نظر عفونت یا کلونیزه شدن با پاتوژن ها در برخی مراکز پیوند انجام میشود.

با توجه به اینکه احتمال انتقال برخی میکروارگانیسم ها توسط پیوند وجود دارد، نیاز است تا عفونت های فعال دستگاه تنفسی، دستگاه ادراری، خون یا عضو پیوندی قبل از اهدای عضو شناسایی و دهنده ارگان درمان شود و پیوند تا زمان رفع عفونت به تأخیر بیفتد:

- ✓ در اهدا کنندگان زنده، ارزیابی بالینی از نظر عفونت ها در صورت بروز علائم عفونت احتمالی (به ویژه تب) باید در بازه شروع غربالگری تا زمان انجام پیوند انجام شود.
- ✓ در اهداکنندگان مرگ مغزی ممکن است زمان کافی برای تکمیل طول درمان عفونت قبل از اهدا وجود نداشته باشد، بنابراین در استفاده از این اعضا در صورت وجود باکتری می باید احتیاط شود و گیرنده پیوند تحت درمان قرار گیرد. غیر از باکتری می با پاتوژن های مهاجم (استافیلوکوکوس اورئوس و سودو موناس) و مننژیت که اغلب در آن باکتری می پنهان اتفاق می افتد، نیازی به درمان گیرنده پیوند از اهدا کننده فوت شده با عفونت لوکال وجود ندارد. (۲، ۸۹)

جدول شماره ۱۴: چک لیست غربالگری عفونت های باکتریایی قبل از پیوند

توضیحات برای انجام پیوند	دهنده زنده	دهنده مرگ مغزی	گیرنده پیوند	انواع عفونت و تست های غربالگری
		✓		کشت ادرار
در صورت پیوند از دهنده مرگ مغزی که دچار باکتری می با پاتوژن های مهاجم (همانند باسیل گرم منفی و استافیلوکوکوس اورئوس) بوده، گیرنده پیوند باید درمان آنتی بیوتیک طولانی مدت (حدود ۱۴ روز) و در صورت پاتوژن های کمتر مهاجم درمان کوتاه مدت دریافت کند.		✓		کشت خون
آنتی بیوگرام آخرین میکروارگانیسم که بیمار مبتلا شده است، جهت تعیین رژیم پروفیلاکسی مناسب در زمان پیوند، لازم است.			✓	سابقه پریتونیت یا کلانژیت قبلی
موارد مربوط به گیرنده پیوند: ✓ گیرنده دارای سل فعال: تعویق پیوند تا زمان درمان کامل و بهبود بیمار از نظر میکروبیولوژی و رادیولوژیک ✓ گیرنده دارای سل نهفته: دریافت رژیم پروفیلاکسی	✓	✓	✓	سل • Chest Imaging (chest X-Ray or CT-scan) و انجام یکی از تست های زیر: • Purified protein derivative (PPD) • Interferon gamma release assay (IGRA)
توجه شود که درگیرنده های با سابقه ی تماس نزدیک و طولانی با بیمار مبتلا به سل فعال و یا درگیرندگان با رادیوگرافی قفسه ی سینه مشکوک به سابقه ی عفونت (حتی در صورت منفی بودن PPD و IGRA) دریافت رژیم پروفیلاکسی لازم است. موارد مربوط به دهنده پیوند: ✓ دهنده دارای سل فعال: منع پیوند	✓		✓	توجه شود که به دلیل حساسیت کمتر تست PPD، تست ارجح در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته ی کلیوی، بیماران پیوندی، بیماران با مشکلات پیشرفته ی کبدی یا بیمارانی که سابقه ی دریافت واکسن BCG دارند IGRA است.

<p>✓ دهنده مرگ مغزی دارای سل نهفته درمان نشده (عدم بیماری فعال): پیوند قابل انجام است ولی گیرنده باید تحت پروفیلاکسی قرار گیرد.</p> <p>توجه شود که در دهندگان پیوند با تست IGRA یا PPD مثبت اخیر، سابقه‌ی تماس نزدیک و طولانی با بیمار دارای سل فعال و یا دهندگان با رادیوگرافی قفسه‌ی سینه مشکوک به سابقه عفونت سل، دریافت رژیم پروفیلاکسی برای سل نهفته در گیرنده لازم است. (جهت اطلاعات تکمیلی به بخش سل و الگوریتم شماره ۲۱ مراجعه شود)</p>				<p>در گیرنده پیوند و دهنده زنده (در وجود فرصت کافی) در صورتی که PPD منفی بود (قطر ایندوراسیون کمتر از ۵ میلی‌متر بعد از ۷۲-۴۸ ساعت از تزریق توبرکولین)، ۱ تا ۲ هفته بعد مجدداً تست تکرار گردد.</p>
<p>در صورت ابتلای دهنده به سفلیس پیوند انجام میشود ولی گیرنده باید تحت درمان با پنی سیلین برای درمان انتقال احتمالی قرار گیرد.</p>	✓	✓	✓	<p>سفلیس انجام یکی از تست های زیر:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluorescent treponema antibody absorption (FTA-ABS) • T. pallidum particle agglutination (TPPA) • T. pallidum enzyme immunoassay (TP-EIA) • Rapid plasma reagin (RPR) • Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)

غربالگری عفونت های ویروسی

- اگر عفونت ویروسی فعال در گیرنده تشخیص داده شود، در صورت امکان پیوند تا زمان رفع عفونت به تاخیر بیفتد. چک لیست غربالگری و نکات مربوط به غربالگری عفونت های ویروسی در جدول شماره ۱۵ بیان شده است. (۶۷، ۹۰) با توجه به همه گیری کووید-۱۹ در زمان تدوین این کتاب، نکات مربوطه در جدول شماره ۱۶ به صورت جداگانه آورده شده است. (۸۹، ۹۱، ۹۲)
- نکات مربوط به سایر عفونت های ویروسی که غربالگری آن ها ضروری نیست و در چک لیست اشاره نشده است: (۸۹)
- ✓ به علت واکسیناسیون همگانی اوریون، سرخک و سرخچه (MMR^{۶۶}) در متولدین سال ۱۳۶۵ و بعد از آن، نیازی به انجام تست سرولوژی قبل از پیوند در این افراد وجود ندارد ولی تست سرولوژی در متولدین قبل از این سال و یا کسانی که واکسن دریافت نکرده اند، اهمیت دارد.
 - ✓ در مورد غربالگری دهنده و گیرنده پیوند از نظر سرولوژی هرپس سیمپلکس (HSV-1 و HSV-2^{۶۷}) اتفاق نظر وجود ندارد. غربالگری گیرنده پیوند از نظر ویروس توسط برخی از مراکز انجام می شود، در حالی که اغلب مراکز از رژیم های پروفیلاکسی عمومی برای حداقل یک ماه اول استفاده میکنند. (الگوریتم شماره ۲۵)
 - ✓ غربالگری گیرنده یا دهنده پیوند برای هرپس انسانی نوع ۶ و ۷ (HHV-6 و HHV-7^{۶۸}) پیشنهاد نمیشود.
 - ✓ در مورد هرپس انسانی نوع ۸ (HHV-8) در برخی منابع غربالگری گیرنده و دهنده توسط تست سرولوژی در مناطق یا افراد با شیوع بالا پیشنهاد شده است. طبق مطالعاتی که در ایران وجود دارد شیوع این ویروس در بیماران همودیالیزی، پیوند کلیه و افراد مبتلا به ایدز بالاتر بوده است. بنابراین پیشنهاد میشود در صورت انجام غربالگری اگر سرولوژی گیرنده + باشد یا گیرنده با سرولوژی - از دهنده با سرولوژی + ارگان دریافت کند، مانیتور بیمار از نظر پوستی و مخاطی و در صورت امکان از نظر بار ویروسی انجام شود تا ایجاد عفونت قابل پیش بینی باشد. در مورد تواتر چک بار ویروسی و کات آف آن اتفاق نظر وجود ندارد ولی ترجیحا در ۳ تا ۶ ماه اول پیوند، تواتر چک بیشتر باشد. همچنین در این بیماران، بایستی از ایمونوساپرشن بیش از حد خودداری شود و در صورت فعال شدن ویروس یا داشتن عفونت اولیه باید رژیم ایمونوساپرسیو بیمار کم شده و ترجیحا CNI به mTORi تغییر یابد.
 - ✓ غربالگری روتین دهنده یا گیرنده از نظر هاری وجود ندارد ولی در صورت شک بالینی به وجود عفونت در دهنده نباید پیوند انجام شود.

Measles, Mumps, and Rubella ^{۶۶}

Herpes Simplex Virus ^{۶۷}

Human Herpes Virus ^{۶۸}

جدول شماره ۱۵: چک لیست غربالگری عفونت های ویروسی قبل از پیوند

توضیحات برای انجام پیوند	دهنده زنده	دهنده مرگ مغزی	گیرنده پیوند	انواع عفونت و تست های غربالگری
برحسب سرولوژی گیرنده و اهداکننده و نیز دریافت داروهای آنتی لنفوسیت، پروتوکل های پیشگیری مختلف پیشنهاد میشود. (جهت اطلاعات بیشتر به الگوریتم شماره ۲۳ مراجعه شود)	✓	✓	✓	سایتومگالوویروس • Cytomegalovirus (CMV) IgG
در دهنده زنده بهتر است در بازه نزدیک به اهدا عضو و حداکثر طی ۲۸ روز قبل آن انجام شود. در صورت وجود دهنده + از نظر سرولوژیک تصمیم گیری بر حسب شرایط موجود: ۱. در صورت HCV PCR منفی برای دهنده: انجام پیوند با گرفتن رضایت نامه از گیرنده و پایش بیمار بعد از پیوند. ۲. در صورت HCV PCR مثبت برای دهنده: انجام پیوند با گرفتن رضایت نامه از گیرنده و درمان ضد ویروسی مناسب بیمار بعد از پیوند میتواند مد نظر قرار گیرد. ☒ در صورتی که دهنده پر ریسک باشد، باید از گیرنده پیوند رضایت نامه گرفته شود و بعد از پیوند از نظر عفونت بررسی شود.	✓	✓	✓ ✓*	هیپاتیت سی • HCV antibody • HCV PCR ^{۶۹} *تست HCV PCR در بیماران زیر پیشنهاد میشود: - سیروز کریپتوزنیک - پیوند در زمینه نارسایی حاد کبد - گیرندگان پیوند کبد و کلیه همزمان با سابقه دیالیز
در صورت عدم وجود ایمنی در گیرنده پیوند، ترجیحا واکسیناسیون قبل پیوند انجام شود. در دهنده زنده بهتر است در بازه نزدیک به اهدا عضو و حداکثر طی ۲۸ روز قبل آن انجام شود و سپس تصمیم گیری بر حسب شرایط موجود انجام شود:				هیپاتیت ب انجام همه تست های زیر:

<p>۱. دهنده با HBsAb +: انجام پیوند</p>	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> • HBV surface antigen (HBsAg)
<p>۲. دهنده با HBsAg+: منع پیوند*</p>	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> • HBV core antibody (HBcAb-IgM and IgG, or total core antibody)
<p>۳. دهنده با HBcAb IgM +: منع پیوند*</p>	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> • HBV surface antibody (HBsAb)
<p>۴. دهنده با HBcAb IgG + (به همراه سرولوژی منفی برای HBcAb-IgM و HbsAg) بر حسب شرایط گیرنده:</p>			✓	<ul style="list-style-type: none"> • HBV PCR
<p>○ گیرنده HBsAb +: انجام پیوند ± ضد ویروس** ○ گیرنده HBsAb -: انجام پیوند فقط در شرایط ضروری، با اخذ رضایت نامه و پروفیلاکسی با ایمونوگلوبولین ± ضد ویروس</p>				
<p>* در برخی مراکز در صورت ضرورت انجام پیوند (شرایط تهدید کننده حیات) با در نظر گرفتن رژیم پره امپتو انتکاویر یا تنوفویر در گیرندگان با HBsAb+ پیوند انجام میشود.</p>	✓	✓		
<p>توجه شود که دهندگان HBsAg+ نباید برای بیماران با هیپاتیت ب و د همزمان مورد استفاده قرار گیرند.</p>	پر ریسک	پر ریسک		
<p>** اگر ایمنی با ابتلای قبلی بیمار ایجاد شده باشد (HBsAb+/HBcAb+) نیازی به پروفیلاکسی نیست ولی اگر ایمنی توسط واکسن ایجاد شده باشد (HBsAb+/HBcAb-) باید پروفیلاکسی ضد ویروس دریافت کند.</p>	(PHS)	(PHS ^{۷۰})		
<p>☒ در صورتی که دهنده پر ریسک باشد، باید از گیرنده پیوند رضایت نامه گرفته شود و بعد از پیوند از نظر عفونت بررسی شود.</p>				
<p>(جهت اطلاعات تکمیلی به الگوریتم شماره ۱۵ در فصل ۳ مراجعه شود)</p>				

<p>غربالگری گیرنده پیوند از نظر ویروس هپاتیت A، برای بررسی عفونت فعال و وجود ایمنی، بهتر است صورت گیرد تا بیماران فاقد ایمنی، قبل از پیوند ایمونیزه شوند. (در صورت داشتن دسترسی به واکسن)</p>			✓	<p>هپاتیت آ</p> <ul style="list-style-type: none"> • HAV serology
<p>گیرندگان پیوند کبد مبتلا به هپاتیت ب و د همزمان: ✓ نیاز به مانیتور HDV DNA هر ۳ ماه یکبار در سال اول پیوند و سپس هر ۶ ماه یکبار دارند. ✓ جهت پیشگیری از عفونت مجدد بیماران پس از پیوند، بهتر است طول مدت دریافت ایمونوگلوبولین هپاتیت ب در گیرنده افزایش یابد (حداقل یک سال) و بیمار تا انتهای عمر رژیم دارویی انتکاویر یا تنوفویر دریافت کنند.</p>			✓*	<p>هپاتیت د</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDV antibody <p>*گیرندگان پیوند کبد مبتلا به هپاتیت ب، باید از نظر عفونت همزمان هپاتیت د غربالگری شوند.</p>
<p>در دهنده زنده بهتر است در بازه نزدیک به اهدا عضو و حداکثر طی ۲۸ روز قبل آن انجام شود و تصمیم گیری بر حسب شرایط موجود گرفته شود:</p> <p>۱. دهنده + و گیرنده - : منع پیوند</p> <p>۲. دهنده + و گیرنده + : فقط در قالب مطالعات</p> <p>۳. دهنده - و گیرنده + : در صورت کنترل بودن شرایط گیرنده، پیوند قابل انجام است ولی تداخلات داروهای آنتی رترووایرال با رژیم ایمونوساپرسیو بیمار مدنظر قرار گیرد.</p> <p>☒ در صورتی که دهنده پر ریسک باشد، باید از گیرنده پیوند رضایت نامه گرفته شود و بعد از پیوند از نظر عفونت بررسی شود.</p>	<p>✓ (ترجیحا پیوند انجام نشود)</p>	✓	✓	<p>HIV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Human immunodeficiency virus (HIV) antibody/antigen (fourth Generation HIV screening test)
<p>سرولوژی دهنده + و گیرنده - : با در نظر گرفتن ریسک بالای EBV اولیه یا بیماری لنفوپرولیفراتیو بعد از پیوند، قابل انجام است. بعد از پیوند بیمار از نظر EBV PCR بررسی شود تا در مورد کاهش رژیم ایمونوساپرسیو تصمیم گیری شود.</p>	✓	✓	✓	<p>اپشتن بار</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epstein-Barr virus (EBV) antibody (EBV VCA IgG, IgM)

(جهت اطلاعات تکمیلی به الگوریتم شماره ۲۸ مراجعه شود)				
<p>سرولوژی - گیرنده: در صورت امکان واکسیناسیون* قبل از پیوند انجام شود. (در حال حاضر واکسن در ایران موجود نیست).</p> <p>غربالگری گیرنده پیوند از نظر ویروس توسط برخی از مراکز انجام می شود، در حالی که سایر مراکز از رژیم های پروفیلاکسی عمومی برای حداقل یک ماه اول استفاده میکنند.</p> <p>(جهت اطلاعات بیشتر به الگوریتم شماره ۲۶ مراجعه شود)</p>			✓	<p>واریسلا زوستر</p> <p>• Varicella-Zoster Virus (VZV) serology</p>
<p>موارد مربوط به دهنده پیوند:</p> <p>✓ سرولوژی + دهنده در مناطق غیراندمیک: بهتر است پیوند منع شود.</p> <p>✓ در صورت دریافت پیوند از دهنده آلوده یا مشکوک به عفونت، مانیتورینگ دوره ای گیرنده پیوند (هر سه ماه یکبار برای سال اول و سپس هر ۶ ماه یکبار) توسط تست سرولوژیک و PCR پس از پیوند پیشنهاد میشود.</p> <p>موارد مربوط به گیرنده پیوند:</p> <p>✓ سرولوژی + گیرنده: پیوند با گرفتن رضایت آگاهانه میتواند انجام شود. این بیماران باید از نظر بروز علائم مشکلات ناشی از این ویروس همانند میلوپاتی و لنفوم سلول های T با تاکید بر علائم نورولوژیک، هماتولوژیک، پوستی و درگیری گره لنفاوی مانیتور شوند.</p> <p>✓ در گیرندگان با سرولوژی + یا پیوند از دهنده +، باید خطر احتمال انتقال ثانویه با تماس جنسی، وسایل تزریق مشترک یا شیردهی به بیمار تذکر داده شود.</p>	✓	✓	✓	<p>HTLV1 (Human T-cell lymphotropic virus type 1)</p> <p>• HTLV1 serology</p> <p>با توجه به امکان خطای آزمایشگاهی بین دو نوع ویروس ۱ و ۲، غربالگری بهتر است فقط در بیماران مناطق اندمیک (نواحی شمال شرقی کشور مثل خراسان رضوی و با شیوع کمتر در برخی مناطق مثل چهارمحال بختیاری، آذربایجان غربی، هرمزگان، گلستان و البرز) انجام شود.</p> <p>در صورت مثبت بودن غربالگری اولیه، باید نتیجه توسط وسترن بلات یا PCR تایید شود.</p>

جدول شماره ۱۶: چک لیست غربالگری کووید ۱۹ قبل از پیوند در پاندمی کرونا

دهنده زنده	دهنده مرگ مغزی	گیرنده پیوند	
✓	✓	✓	شرح حال دقیق
✓	✓	✓	CT scan قفسه سینه
✓	✓	✓	تماس اخیر با فرد بیمار یا مشکوک به کووید (طی ۱۴ روز اخیر)
*✓	✓	✓	تست PCR ^{۱)} SARS-CoV-2 از مجاری تنفسی (حداکثر طی سه روز قبل پیوند انجام شود و ترجیحا طی ۲۴-۴۸ ساعت قبل تکرار شود)
نمونه گیری از: - مجاری تنفسی فوقانی	نمونه گیری از هر دو مورد: - مجاری تنفسی فوقانی - مجاری تنفسی تحتانی	نمونه گیری از: - مجاری تنفسی فوقانی	
		✓	تست سرولوژی SARS-CoV-2 IgM/IgG (در صورت امکان جهت ارزیابی پاسخ ایمنی قبلی)

* نیاز به نمونه گیری سریالی و یا نمونه گیری مجاری تنفسی تحتانی در دهنده زنده مراکز متفاوت است و اغلب به صورت فردی تعیین می شود.

نکات مربوط به اهدا کنندگان عضو

۱. اهدای عضو در صورت شک به وجود علائم یا عکس قفسه سینه مشکوک در حال حاضر یا طی ۲۱ روز گذشته، نباید انجام شود و یا پیوند به تاخیر بیفتد.
۲. به طور کلی پیوند از اهداکنندگانی که اخیرا در تماس با فرد مشکوک یا مبتلا به کووید (به عنوان مثال ، طی ۱۴ روز گذشته) داشتند نباید انجام شود یا باید به تعویق بیفتد. با این حال، اگر آزمایشات دهنده رد کننده برای کووید باشد، پیوند می تواند به صورت موردی در نظر گرفته شود (به عنوان مثال، اگر پیوند فوری نجات دهنده زندگی باشد).
۳. زمان مطلوب به تعویق انداختن پیوند در اهداکنندگان زنده ای که آزمایش کووید مثبت دارند یا اهداکنندگان مرگ مغزی بهبود یافته از کووید، معلوم نیست. ولی بر اساس پیشنهادات مراکز بین المللی پیوند اعضای بدن تعویق به مدت حداقل ۲۱ روز از زمان تشخیص و رفع کامل علائم (در صورت دهنده زنده) قبل از اهدای عضو در نظر گرفته شود.
۴. پیوند از دهنده مرگ مغزی به علت نارسایی تنفسی ناگهانی، نباید صورت گیرد.

نکات مربوط به دریافت کنندگان پیوند

۱. پیوند عضو برای دریافت کنندگان دارای کووید فعال یا علائم بیماری های تنفسی دیگر باید به تعویق بیفتد.
۲. زمان مطلوب به تعویق انداختن پیوند در دریافت کنندگان پیوند مبتلا به کووید فعال و یا تست مثبت برای کووید مشخص نیست ولی مراکز بین المللی پیوند اعضای بدن تعویق تا زمان برطرف شدن همه علائم و منفی شدن حداقل دو PCR برای SARS-CoV-2 را پیشنهاد میکنند.

غربالگری عفونت های قارچی

بیمار کاندید دریافت پیوند که مبتلا به عفونت های قارچی مهاجم همانند آسپرژیلوس (ولی نه کلونیزاسیون با این قارچ ها) می باشد ، باید تا زمان بهبود علایم بالینی، رادیوگرافی و میکروبیولوژیک تحت درمان قرار گیرند تا خطر عفونت پس از پیوند و مرگ و میر به حداقل برسد. توجه شود که وجود عفونت های قارچی قابل انتقال از اهدا کننده عضو، منع پیوند محسوب میشود ولی تشخیص مایکوزهای اندمیک به دلیل احتمال عفونت نهفته، دشوار است و غربالگری روتین پیشنهاد نمیشود. (۸۹، ۹۳، ۹۴)

در مورد کریپتوکوکوزیس غربالگری روتین پیشنهاد نمیشود ولی بررسی آن در اهداکنندگان مبتلا به مننگوانسفالیت با علت ناشناخته، ندول های ریوی با علت ناشناخته یا تب با منشا ناشناخته، در صورت داشتن شرایط زمینه ای که مستعد کننده ابتلا به این عفونت هستند (مثلاً بیماری های روماتولوژیک، سارکوئیدوزیس و یا دریافت کورتیکواستروئید یا سایر داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی) به ویژه در مناطق اندمیک پیشنهاد می شود. مناطق اندمیک کریپتوکوکوزیس در ایران شامل نواحی مرکزی و غربی ساحل دریای خزر شامل استان های مازندران و گیلان می باشد. پروفیلاکسی به صورت روتین در بیماران پیوندی توصیه نمی شود. در برخی بیماران که قبلاً سابقه ی ابتلا به کریپتوکوکوس داشته اند و کاندید دریافت رژیم ایمونوساپرشن قوی هستند، شروع مجدد پروفیلاکسی ثانویه با فلوکونازول ۴۰۰-۲۰۰ mg روزانه برای ۱۲-۶ ماه بهتر است مدنظر قرار گیرد. (۹۵)

کوکسیدیا و ایدوماکوزیس اندمیک ایران نیست و غربالگری به صورت روتین لازم نمیباشد. ولی به دلیل مرگ و میر بالای عفونت در بیماران پیوندی، سابقه سفر بیمار به مناطق اندمیک (مثل مناطق جنوب غربی آمریکا) باید مدنظر قرار گیرد و در صورت وجود چنین سابقه ای، تست سرولوژی درخواست شود. پیوند از دهنده دارای عفونت فعال ممنوع است. در صورتی که گیرنده سرولوژی مثبت داشته باشد و یا دهنده پیوند قبلاً مبتلا به عفونت داشته است، گیرنده باید رژیم پروفیلاکسی با فلوکونازول با دوز ۴۰۰ mg روزانه به مدت ۶-۱۲ ماه پس از پیوند دریافت کند. در ادامه میتوان دارو را با دوز ۲۰۰ mg تا پایان عمر ادامه داد یا با مانیتور سرولوژی قطع کرد.

ایران برای هیستوپلاسموز اندمیک نیست و به دلیل حساسیت پایین سرولوژی منفی هیستوپلاسموز، غربالگری روتین در دهنده و گیرنده پیوند توصیه نمیشود. توجه شود که اعضای اکسپلنت شده ای که شواهد گرانولوما دارند توسط کشت سریع قارچ و آزمایش آنتی ژن و آنتی بادی هیستوپلاسمما بررسی شوند و در صورت وجود عفونت ترجیحاً پیوند انجام نشود. اگر پیوند از چنین دهنده ای صورت گیرد، گیرنده باید تا یکسال هر سه ماه یکبار از نظر آنتی ژن هیستوپلاسمما بررسی شود. شایان ذکر است که گرانولوماتای کلسیفیه شده ریوی، هیلار و طحال که ممکن است نشانگر عفونتهای قدیمی هیستوپلاسمما باشند، منعی برای اهدای اعضا نیستند. توجه شود در صورتی که بیمار پیوندی طی دو سال قبل دچار بیماری فعال شده و بهبود یافته باشد، از دریافت پروفیلاکسی ثانویه با ایتراکونازول ۲۰۰ mg روزانه پس از پیوند سود میبرد ولی در مورد طول مدت پروفیلاکسی مناسب اتفاق نظر وجود ندارد. همچنین این بیماران از بررسی دوره ای آنتی ژن هیستوپلاسمما، به ویژه در زمان دریافت رژیم ایمونوساپرسیو شدید، جهت شروع زودهنگام درمان، سود میبرند.

غربالگری عفونت های انگلی

- چک لیست و نکات مربوط به غربالگری عفونت های انگلی در جدول شماره ۱۷ بیان شده است. نکات مربوط به سایر عفونت های انگلی که غربالگری آن ها ضروری نیست و در چک لیست اشاره نشده است، به شرح زیر است: (۹۸-۹۶, ۸۹)
- ✓ در مورد غربالگری گیرنده و دهنده پیوند از نظر لشممانیا اتفاق نظر وجود ندارد. طبق پیشنهاد برخی منابع غربالگری گیرنده پیوند توسط سرولوژی یا PCR در مناطق اندمیک جهت تقسیم بندی از نظر ریسک بیماری و ارزیابی بیشتر افراد پر ریسک میتواند مد نظر قرار گیرد. برخی مناطق استان های گلستان، تهران، فارس، اصفهان، کرمان، یزد، خوزستان، قم، مشهد، سمنان، سیستان بلوچستان، ایلام، هرمزگان، بوشهر مناطق کوهستانی مرتفع و مناطق صحرایی کویری جز مناطق اندمیک ایران محسوب میشوند ولی با توجه به هزینه بالای مانیتورینگ و اینکه نهایتا بیماران رژیم موثری برای پروفیلاکسی دریافت نخواهند کرد، غربالگری پیشنهاد نمیشود.
 - ✓ غربالگری روتین مالاریا یا بابزیا پیشنهاد نمیشود.

<p>✓ برای پیشگیری از عفونت، توصیه به پوشیدن کفش سر بسته در اهداکننده زنده در مناطق اندمیک میشود.</p>			<p>☑ توجه شود که با توجه به احتمال منفی بودن کاذب نتیجه غربالگری، برخی مراکز درمان امپایریک بدون غربالگری را برای تمام گیرندگان پیوند پیشنهاد میکنند.</p>
<p>موارد مربوط به دهنده پیوند:</p> <p>✓ در صورت وجود عفونت در دهنده پیوند: در صورت امکان بهتر است دهنده قبل از پیوند تک دوز پرازیکوانتل ($40-60 \text{ mg/kg/dose}$) دریافت کنند. در غیر این صورت، باید پیوند انجام شود و گیرنده پس از پیوند توسط آزمایش مدفوع و سرولوژی مانیتور شود. در مورد دریافت پرازیکوانتل پره امپتیو درگیرنده، به دلیل عدم اثر آن روی تخم یا کرم های نابالغ موجود در کبد، اتفاق نظر وجود ندارد.</p> <p>✓ توصیه میشود که دهنده زنده پیوند در صورت سفر به مناطق اندمیک در آب های آلوده شنا نکند.</p> <p>✓ وجود تخم شیسستوزوما در بیوپسی کبد دهنده (در صورت نبود سایر مشکلات کبدی)، کنتراندیکاسیون پیوند نیست.</p> <p>موارد مربوط به گیرنده پیوند:</p> <p>✓ در صورت وجود عفونت در گیرنده پیوند، بایستی قبل از پیوند توسط تک دوز پرازیکوانتل ($40-60 \text{ mg/kg/dose}$) درمان شود.</p> <p>✓ بهتر است یکسال پس از دریافت دارو سرولوژی بیمار مجددا بررسی شود و در صورت نیاز درمان مجددا تکرار شود.</p> <p>✓ توصیه میشود که گیرنده پیوند در صورت سفر به مناطق اندمیک در آب های آلوده شنا نکند.</p>		<p>✓</p> <p>✓</p>	<p>شیستوزوما</p> <p>توسط موارد زیر:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stool exam • Urine exam <p>☑ به دلیل اختصاصیت پایین تست سرولوژی، روش استاندارد غربالگری، آزمایش میکروسکوپی مدفوع و ادرار از نظر تخم و انگل است. بهتر است غربالگری دهنده و گیرنده پیوند در مناطق اندمیک (مناطق ساحلی دریای عمان و خلیج فارس) توسط آزمایش میکروسکوپی مدفوع و ادرار از نظر تخم و انگل صورت گیرد.</p>

<p>در صورت سرولوژی + گیرنده یا سرولوژی + دهنده درگیرنده با سرولوژی - : نیاز به دریافت پروفیلاکسی است که کوتریموکسازول* دریافتی بیمار برای PCP/PJP، جهت پیشگیری کافی است. در صورت عدم تحمل یا حساسیت به کوتریموکسازول، از اتواکون با یا بدون پیریمتامین / لوکوورین میتوان استفاده کرد.</p> <p>*در مورد دوز و طول مدت پروفیلاکسی به صورت دقیق معلوم نیست ولی دوزهای ۸۰/۴۰۰ روزانه یا ۱۶۰/۸۰۰ هفته ای ۳ مرتبه به مدت حداقل ۶ هفته تا ۶ ماه پیشنهاد شده است.</p> <p>(برای اطلاعات تکمیلی PCP/PJP به الگوریتم شماره ۳۰ مراجعه شود)</p>	✓	✓	✓	<p>توکسوپلازما</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasma IgG antibody <p>غربالگری دهنده و گیرنده پیوند به ویژه در مناطق اندمیک (نواحی مرکزی و غربی ساحل دریای خزر شامل استان های مازندران و گیلان) پیشنهاد میشود.</p>
---	---	---	---	---

پیشگیری و درمان عفونت های باکتریایی

عفونت های محل جراحی

عفونت های محل جراحی از شایع ترین عفونت های وابسته به کادر درمان است که در گیرندگان پیوند شیوع بالاتری دارد. شیوع عفونت های جراحی در بیماران پیوند کبد حدود ۱۰-۳۷٪ است و میتواند بافت های نرم سطحی و یا بافت عمقی را درگیر کند و در نهایت ممکن است منجر به از دست رفتن بافت پیوندی و مرگ و میر بیمار در سال اول بعد پیوند شود. ریسک فاکتورهای بروز این نوع عفونت در باکس شماره ۵ بیان شده است. میکروارگانیزم هایی که در عفونت محل جراحی پیوند دخیل هستند گسترده تر از عفونت های ناشی از سایر جراحی ها است زیرا بیماران پیوندی در حال مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی هستند و ریسک فاکتورهایی مانند سابقه نارسای ارگان های حیاتی، بستری در بیمارستان و دریافت آنتی بیوتیک های متفاوت دارند. شایع ترین پاتوژن های عفونت محل جراحی در پیوند کبد عبارتند از: باکتری های گرم منفی (شامل انتروباکتر، آسینتو باکتر و به صورت نادر سودوموناس)، انتروکوکوس، استافیلوکوک های کوآگولاز منفی، استافیلوکوکوس اورئوس و کاندیدا. (۹۹) شایان ذکر است که بیماران پیوند کبد در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به عفونت هایی با میکروارگانیزم های مقاوم به چند دارو مثل انتروکوک های مقاوم به ونکومايسين، انتروباکتریاسه^{۷۲} ESBL و مقاوم به کارباپنم هستند. ریسک فاکتورهای بروز عفونت های مقاوم در بیماران پیوند کبد در جدول شماره ۱۸ لیست شده است. نحوه پیشگیری از عفونت های قارچی و باکتریایی بعد پیوند کبد در الگوریتم شماره ۱۹ بیان شده است.

پیشگیری

پیشگیری از عفونت محل جراحی شامل روش های غیردارویی و دارویی است. کنترل دمای بدن و قندخون بیمار قبل جراحی، استفاده از روش های استریل برای جراحی، کاهش زمان جراحی و کاهش میزان ترانسفیوژن فرآورده های خونی تا حد ممکن از جمله روش های غیردارویی هستند. آنتی بیوتیک انتخابی برای پیشگیری از عفونت محل جراحی باید میکروارگانیزم های گرم منفی و گرم مثبت را پوشش دهد. زمان تجویز دارو باید متناسب با زمان شروع اثر دارو و زمان مورد نیاز جهت انفوزیون دارو باشد که معمولاً ۱-۲ ساعت قبل از شروع جراحی است. روش تجویز وریدی نسبت به روش خوراکی ارجح است، زیرا سریعتر به سطح خونی هدف رسیده و اثرگذاری آن قابل پیش بینی تر است. در صورتی که مدت زمان جراحی بیش از دو نیمه عمر دارو طول بکشد یا بیمار بیش از ۱/۵ لیتر خون از دست دهد، آنتی بیوتیک باید تکرار شود. مطالعات نشان داده اند تجویز آنتی بیوتیک ها تا حداکثر ۴۸ ساعت بعد از جراحی کفایت می کند. همچنین در صورت وجود ریسک فاکتورهای بیماری های قارچی در بیمار (الگوریتم شماره ۳۲) تجویز فلوکونازول قبل از عمل و پس از آن در کنار آنتی بیوتیک برای پیشگیری پیشنهاد می شود. برای فلوکونازول هم روش وریدی انتخابی است ولی با توجه به کمبود آن در بازار دارویی ایران، با توجه به فراهمی زیستی مناسب اشکال خوراکی، می توان از کپسول خوراکی به عنوان جایگزین استفاده کرد. در برخی مطالعات نشان داده شده است که استحمام روزانه با محلول کلرهگزیدین ۰.۲٪ در طی دوره بستری تاثیر قابل توجهی در کاهش میزان بروز عفونت های محل جراحی داشته است. همچنین در مراکزی که ریسک کلونیزاسیون

^{۷۲} Extended Spectrum Beta-Lactamase

استافیلوکوک اورئوس بالا باشد، تجویز پماد موپیروسین به صورت داخل بینی سبب کاهش بروز عفونت‌های محل جراحی شده است.
(۱۰۰)

باکس شماره ۵: ریسک فاکتورهایی که بیمار را در معرض عفونت‌های محل جراحی قرار میدهد	
ریسک فاکتورهای مربوط به گیرنده پیوند	
<ul style="list-style-type: none"> • بستری طولانی مدت در بیمارستان یا ICU • جراحی هپاتوبیلیاری قبلی • پیوند مجدد کبد یا سابقه پیوند کلیه قبلی • مصرف مکرر آنتی بیوتیک طی ۳-۴ ماه اخیر (افزایش ریسک عفونت‌های داخل شکمی با میکروارگانسیم‌های مقاوم) • MELD score بالای قبل پیوند • وجود آسیت • چاقی • دیابت • هموکروماتوزیس • دیالیز بعد از پیوند 	
ریسک فاکتورهای مربوط به دهنده پیوند یا ارگان پیوندی	
<ul style="list-style-type: none"> • وجود عفونت در دهنده • رد پیوند حاد 	
ریسک فاکتورهای مربوط به جراحی	
<ul style="list-style-type: none"> • جراحی طول کشیده (بیش از ۸ ساعت) • آناستوموز بیلاری Roux en Y • لیک آناستوموز • ترنسفیوژن بیش از ۴ واحد خون • آلودگی میکروبی به دلیل ورود به دستگاه گوارش 	

الگوریتم شماره ۱۹: پیشگیری از عفونت های محل جراحی در بیماران پیوند کبد

عفونت های قارچی

رژیم پروفیلاکسی برای عفونت های قارچی فقط در صورت وجود ریسک فاکتورهای مستعد کننده این عفونت ها پیشنهاد میشود. (به الگوریتم شماره ۳۲ مراجعه شود)

قبل از عمل:

در صورت وجود ریسک فاکتور برای کاندیدا یا آسپرژیلوس، رژیم پروفیلاکسی میتواند یکی از موارد زیر باشد:

- فلوکونازول ۱۰۰-۴۰۰ میلی گرم*
- وریکونازول ۲۰۰ میلی گرم

*توجه شود که رژیم ارجح فلوکونازول وریدی میباشد ولی با توجه به جذب مناسب دارو، در صورت عدم دسترسی به فرم تزریقی، کپسول خوراکی میتواند مورد استفاده قرار گیرد.

حین عمل:

نیازی به تکرار دوز نمیشود.

پس از عمل:

ادامه رژیم پروفیلاکسی طبق الگوریتم شماره ۳۲ انجام شود.

عفونت های باکتریایی

قبل از عمل:

برای اغلب آنتی بیوتیک ها، رژیم دارویی طی ۱ ساعت قبل عمل و برای ونکومايسين و فلوروکینولون ها به دلیل سرعت انفوزیون پایین، طی ۲ ساعت قبل عمل تجویز شود.

رژیم انتخابی:

- سفالوسپورین نسل سوم (همانند سفوتاکسیم ۱-۲ گرم) + آمپی سیلین ۲ گرم وریدی یا آمپی سیلین سولباکتام ۳ گرم
 - پپیراسیلین تازوباکتام ۳/۳۷۵-۴/۵ گرم وریدی
- وجود سابقه حساسیت به بتالاکتام ها:
- کلیندامایسین وریدی یا ونکومايسين + جنتامایسین یا فلوروکینولون
- دوز داروها: کلیندامایسین ۹۰۰ mg، ونکومايسين ۱۵ mg/kg (حداکثر ۲ گرم)، جنتامایسین ۵ mg/kg، سیپروفلوکساسین ۴۰۰ میلی گرم وریدی، لووفلوکساسین ۵۰۰ میلی گرم وریدی

وجود کلونیزاسیون یا عفونت قبلی با MRSA:

- افزودن تک دوز ونکومايسين ۱۵ mg/kg (حداکثر ۲ گرم)

حین عمل:

تکرار دوز هر ۲ ساعت: آمپی سیلین، پپیراسیلین تازوباکتام، آمپی سیلین سولباکتام
تکرار دوز هر ۳ ساعت: سفوتاکسیم

پس از عمل:

ادامه رژیم پروفیلاکسی به مدت ۲۴ ساعت با داروهای زیر:

- سفوتاکسیم + آمپی سیلین
- پپیراسیلین تازوباکتام
- رژیم آلترناتیو: آمپی سیلین سولباکتام ۳ گرم هر ۶ ساعت (حداکثر ۴۸ ساعت)

☑ بیماران سیروتیک ریسک بالایی برای کلونیزاسیون گونه های استافیلوکوکوس اورئوس دارند. جهت کاهش عفونت گرم مثبت محل جراحی میتوان از کلرگزیدین ۲-۴٪ جهت پرپ پوستی قبل عمل و نیز استحمام روزانه کل بدن قبل و بعد عمل پیوند استفاده کرد.

نکات:

- با توجه به افزایش مقاومت اشرشیا کلوی به آمپی سیلین سولباکتام و فلوروکینولون ها، قبل از مصرف این رژیم های دارویی بهتر است میزان مقاومت به این داروها مدنظر قرار گیرد و در صورت حساسیت، از آن ها استفاده شود. به عبارتی، رژیم های گفته شده برای پروفیلاکسی باید بر حسب مقاومت میکروارگانیسم های مرکز پیوند و وجود عفونت های قبل پیوند در گیرنده انتخاب شوند تا پوشش مناسب ایجاد کنند.
- **تکرار دوز داروها:** در صورتی که طول مدت جراحی بیش از دو نیمه عمر دارو باشد یا بیمار بیش از ۱/۵ لیتر خون از دست دهد، بایستی تکرار دوز صورت گیرد. زمان های گفته شده برای تکرار دوز از زمان تجویز دوز قبل عمل میباشد (نه زمان شروع عمل)
- آلودگی زدایی (دکانتامیناسیون) روده قبل جراحی و نیز مصرف پروبیوتیک ها توصیه نمیشود.

انواع عفونت های محل جراحی در پیوند کبد شامل موارد زیر میشوند: (۱۰۱)

- ✓ زخم سطحی اولیه
- ✓ زخم عمقی اولیه
- ✓ عفونت داخل شکم
- ✓ عفونت دستگاه گوارش
- ✓ عفونت شریان یا ورید

زخم سطحی اولیه: درگیری پوست و بافت زیرپوستی طی ۳۰ روز اول پیوند که حداقل یکی از موارد زیر را داشته باشد: ۱. درناژ عفونی از محل جراحی سطحی، ۲. جداسازی میکروارگانسیم از بافت آسپتیک پوستی یا زیر پوستی، ۳. تشخیص عفونت زخم سطحی توسط پزشک معالج، ۴. باز کردن عمدی و سطحی پوست (بدون نمونه برداری) توسط پزشک در بیماری که یکی از علائم درد و تندرns لوکالیزه، تورم، گرمی و قرمزی را دارد.

زخم عمقی اولیه: درگیری بافت عمقی (همانند فاشیا یا عضله) طی ۳۰ روز اول عمل که حداقل یکی از موارد زیر را داشته باشد: ۱. درناژ عفونی از محل جراحی عمقی، ۲. جداسازی میکروارگانسیم از آسپیراسیون زخم عمقی که عمداً توسط پزشک یا به صورت خود به خود باز شده است و بیمار یکی از این علائم تب بالای ۳۸ درجه، درد و تندرns لوکالیزه را دارد، ۳. وجود آبسه یا هر علامتی که نشانگر عفونت بافت عمقی در بررسی آناتومیکی، تصویر برداری و یا بافت شناسی باشد.

عفونت اندام ها یا فضاهای محل جراحی (شامل عفونت داخل شکم، عفونت دستگاه گوارش و عفونت شریان یا ورید): درگیری هر بافت یا فضای دستکاری شده در حین جراحی (عمقی تر از فاشیا یا عضله) که طی ۳۰ روز اول عمل اتفاق بیفتد و حداقل یکی از موارد زیر داشته باشد: ۱. درناژ عفونی از محل اندام یا فضایی که در آن درن کار گذاشته شده است، ۲. شناسایی ارگانسیم از فضا یا اندام موردنظر توسط آزمایش میکروبیولوژیک (مبتنی بر کشت یا روش های غیرکشت) که برای اهداف تشخیص یا درمان بالینی انجام می شود، ۳. وجود آبسه یا شواهد دیگری مبنی بر عفونت مربوط به اندام یا فضا که در معاینه آناتومیک یا هیستوپاتولوژیک تشخیص داده می شود و یا شواهد تصویربرداری حاکی از عفونت است.

درمان

زخم های عفونی باید باز شوند و عمق عفونت بررسی شود. همچنین محل عفونت با نرمال سالین شستشو داده شده، بقایای بافت عفونی دربرید شده و نمونه ی بافت یا ترشحات برای کشت ارسال شود. تا زمان آماده شدن جواب کشت، برحسب نوع پیوند، فلور نرمال محل پیوند، کلونیزاسیون و ریسک فاکتورهای بیمار (جدول شماره ۱۸) درمان تجربی مناسب تجویز شود و پس از آماده شدن نتیجه ی کشت، درمان اختصاصی متناسب با میکروارگانسیم گزارش شده (جدول شماره ۱۹) انتخاب شود. (۱۰۰)

درمان غیردارویی

- تمام زخم های عفونی باز شده و عمق عفونت بررسی شود.
- جهت خروج آگزودا و بافت های مرده، محل زخم با نرمال سالین شست و شو داده شود.
- ☒ به دلیل اثرات نامعلوم عوامل ضد میکروبی موضعی و نیز آنتی سبتیک هایی همانند بتادین و هیدروژن پراکسید در درمان این نوع زخم ها، استفاده از آن ها توصیه نمیشود.
- دبریدمان بافت های عفونی باقیمانده از مرحله قبل به صورت مکانیکی (برش با وسایل تیز) یا توسط شستشو با فشار انجام شود.
- نمونه کشت از بافت یا آسپیراسیون استریل ارسال شود. (نمونه های کشت توسط سواب معمولا پلی میکروبیال هستند و امکان افتراق کلونیزاسیون و عفونت واقعی کم است)
- پس از مراحل فوق، پانسمان و مراقبت استاندارد زخم انجام شود.
- جهت تسهیل ترمیم زخم، خروج مواد باقی مانده زخم های بزرگ و زخم هایی که تعویض پانسمان آن ها دشوار است، از دستگاه هایی با فشار منفی (wound vac) میتواند مد نظر قرار گیرند.
- در مورد عفونت های زخم عمقی متوسط تا شدید، جراحی های درمانی هم میتواند مدنظر قرار گیرند.

درمان دارویی

جهت جلوگیری از عفونت منتشره همه بیماران باید درمان ضد میکروبی سیستمیک مناسب دریافت کنند:

درمان امپریک: تا زمان آماده شدن نتایج کشت از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف جهت پوشش باکتری های **گرم منفی** (شامل انتروباکتر، آسینتو باکتر و به صورت نادر سودوموناس) و **گرم مثبت** (شامل انتروکوکوس، استافیلوکوک های کواگولاز منفی و استافیلوکوکوس اورئوس) استفاده شود. برای انتخاب آنتی بیوتیک مناسب، ریسک فاکتورها، کلونیزاسیون عفونت های بیمار و همچنین شیوع عفونت های مقاوم در مرکز پیوند بایستی مد نظر قرار گیرد. (برای ریسک فاکتورهای عفونت های مقاوم در بیماران پیوند کبد به جدول ۲ مراجعه شود.)

درمان اختصاصی: بعد از آماده شدن نتایج کشت بر حسب نتیجه آن درمان امپریک تغییر یابد. عفونت های معمول طبق درمان های موجود برای سایر بیماران صورت گیرد و برای عفونت های مقاوم درمان اختصاصی مطابق جدول ۳ مدنظر قرار گیرد.

طول دوره درمان: باید بر حسب پاسخ بالینی فرد، شدت عفونت و طبق نظر متخصص عفونی تعیین گردد ولی به صورت کلی طول دوره درمان بر حسب عفونت های مختلف میتواند به شرح زیر باشد:

- ✓ در مورد زخم سطحی و عمقی اولیه ۵ تا ۱۴ روز کافی است.
- ✓ در مورد عفونت های داخل شکمی ۴ تا ۷ روز در صورت کنترل منشا عفونت کافی است مگر در صورتی که نتوان منشا عفونت را به طور کامل بر طرف کرد.
- ✓ برای آبسه های کبدی طول درمان ۴ تا ۶ هفته در صورت کنترل منشا عفونت کافی است مگر در صورتی که نتوان منشا عفونت را به طور کامل بر طرف کرد.

جدول شماره ۱۸: ریسک فاکتورهای عفونت های مقاوم بعد از پیوند کبد

ریسک فاکتورهای کلونیزاسیون یا بروز عفونت	نوع عفونت
<ul style="list-style-type: none"> - کلونیزاسیون قبل پیوند در نمونه سواب بینی - عفونت فعال یا قبلی با این میکروارگانیسم - سیروز الکلی - جراحی اخیر و طولانی بودن مدت جراحی - بستری طولانی در بیمارستان یا ICU - سابقه دریافت آنتی بیوتیک وسیع الطیف - بیماران CMV سرونگاتیو و یا دچار عفونت اولیه CMV - بیماران نیازمند همودیالیز 	<p>MRSA^{۷۳}</p>
<ul style="list-style-type: none"> - کلونیزاسیون قبل پیوند (در نمونه رکتال در مناطق با شیوع بالا) - پیوند مجدد در بیماران دارای عفونت مشکوک یا اثبات شده داخل شکمی - تماس نزدیک با کادر درمان یا سایر افراد دارای کلونیزاسیون VRE بستری در بیمارستان هایی که ریسک عفونت VRE در آن ها زیاد است - دریافت آنتی بیوتیک های علیه میکروارگانیسم های بی هوازی - انجام پروسیجر هایی مثل پاراسنتز و ERCP - وجود لیک صفراوی - نیاز به عمل یا باز شدن مجدد شکم بعد از پیوند - بیماران بسیار بدحال یا داشتن بدخیمی های خونی، دیابت و یا نیازمند دیالیز 	<p>VRE^{۷۴}</p>
<ul style="list-style-type: none"> - کلونیزاسیون قبل پیوند (در نمونه رکتال) - سابقه پریتونیت باکتریایی خود به خود (SBP) و دریافت بتالاکتام طی یک ماه قبل از پیوند ریسک کلونیزاسیون مقعدی را افزایش میدهد. - دریافت فلوروکینولون برای پیشگیری SBP - MELD score > 25 - بستری در بیمارستان یا ICU - ونتیلاسیون مکانیکی بیش از ۴۸ ساعت - سابقه دریافت آنتی بیوتیک وسیع الطیف - نیاز به عمل یا باز شدن مجدد شکم بعد از پیوند - نارسایی کلیه با یا بدون دیالیز قبل یا بعد پیوند 	<p>ESBL -producing Enterobacteriaceae</p>
<ul style="list-style-type: none"> - کلونیزاسیون CRE قبل و بعد پیوند - عفونت قبلی با این میکروارگانیسم 	<p>CRE^{۷۵}</p>

^{۷۳} Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus

^{۷۴} Vancomycin-Resistant Enterococci

^{۷۵} Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

جدول شماره ۱۸: ریسک فاکتورهای عفونت های مقاوم بعد از پیوند کبد	
ریسک فاکتورهای کلونیزاسیون یا بروز عفونت	نوع عفونت
<ul style="list-style-type: none"> - کولدوژنستومی Roux en Y - هپاتوسلولار کارسینوما - لیک صفراوی - بستری در بیمارستان یا ICU - نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی بش از ۴۸ ساعت - سابقه دریافت طولانی مدت آنتی بیوتیک های متنوع شامل فلوروکینولون ها، سفالوسپورین های، پنی سیلین های ضد سودومونا، کارباپنم ها - نیاز به دیالیز - عملکرد پایه ضعیف کبد (MELD بالا) - وجود Indwelling medical devices 	
<ul style="list-style-type: none"> - وجود کلونیزاسیون CRAB - عفونت قبلی با این میکروارگانیزم - بستری در ICU - نیاز ونتیلاسیون مکانیکی بیش از ۴۸ ساعت - وجود Indwelling medical devices 	CRAB^{۷۶}
<ul style="list-style-type: none"> - بستری در ICU - عفونت اکتسابی از بیمارستان یا کادر درمان 	MDR^{۷۷} and XDR^{۷۸} Pseudomonas aeruginosa
<ul style="list-style-type: none"> - اغلب در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس وجود دارد 	PDR^{۷۹} Pseudomonas aeruginosa

جدول شماره ۱۹: درمان عفونت های مقاوم بعد از پیوند کبد		
درمان آلترناتیو	درمان انتخابی	نوع عفونت
<ul style="list-style-type: none"> • کلیندامایسین • لینزولید 	<ul style="list-style-type: none"> • ونکومایسین 	MRSA

Carbapenem-Resistant *Acinetobacter Baumannii*^{۷۶}

Multidrug Resistant^{۷۷}

Extensively Drug-Resistant^{۷۸}

Pandrug-Resistant^{۷۹}

<ul style="list-style-type: none"> • کوتریموکسازول 		
<p style="text-align: center;">-</p>	<p>حساس به آمپی سیلین: <ul style="list-style-type: none"> • آمپی سیلین-سولباکتام <p>مقاوم به آمپی سیلین: <ul style="list-style-type: none"> • لینزولید </p> </p>	VRE
<p>Step down therapy: تعووض به فرم خوراکی سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین و کوتریموکسازول در صورت داشتن تمام شرایط میتواند انجام شود:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ حساسیت ارگانسیم به این داروها ✓ اطمینان از جذب گوارشی ✓ کنترل منبع عفونت ✓ رفع تب و پایداری بیمار 	<ul style="list-style-type: none"> • کارباپنم (مروپنم، ایمپی پنم-سیلاستاتین) 	ESBL - producing Enterobacteria ceae
<p>در صورت فراهم شدن دسترسی: <ul style="list-style-type: none"> • سفنازیدیم-آوی باکتام </p>	<p>در صورت مقاومت به ارتاپنم و حساسیت به مروپنم و تست کارباپنماز منفی یا نامعلوم: <ul style="list-style-type: none"> • مروپنم با انفوزیون طولانی </p>	
<p>در صورت فراهم شدن دسترسی: <ul style="list-style-type: none"> • سفیدروکول <p>ترکیب حداقل دو دارو از داروهای زیر:</p> <ul style="list-style-type: none"> • کلیستین • کارباپنم با دوز بالا و انفوزیون طولانی مدت • تاپیگسایکلین </p>	<p>در صورت مقاومت به ارتاپنم و مروپنم و تست کارباپنماز منفی یا نامعلوم: در صورت فراهم شدن دسترسی: <ul style="list-style-type: none"> • سفنازیدیم-آوی باکتام • مروپنم-وابورباکتام • ایمپی پنم-سیلاستاتین-رلباکتام </p>	CRE
<p>در صورت فراهم شدن دسترسی: <ul style="list-style-type: none"> • سفیدروکول <p>ترکیب حداقل دو دارو از داروهای زیر:</p> <ul style="list-style-type: none"> • کلیستین • کارباپنم با دوز بالا و انفوزیون طولانی مدت • تاپیگسایکلین </p>	<p>در صورت فراهم شدن دسترسی: <ul style="list-style-type: none"> • سفنازیدیم-آوی باکتام • مروپنم-وابورباکتام • ایمپی پنم-سیلاستاتین-رلباکتام </p>	KPC^{۸۰}

<ul style="list-style-type: none"> • آمپی سیلین سولباکتام با دوز بالا (سولباکتام بالای ۹ گرم در روز) • مینوسایکلین تنها یا در ترکیب با سایر داروها 	<ul style="list-style-type: none"> • کلستین + کارباپنم 	CRAB
<p>ترکیب دو مورد از داروهای زیر:</p> <ul style="list-style-type: none"> • بتالاکتام ضد سودوموناس با دوز بالا و انفوزیون طولانی مدت • آمینوگلیکوزیدها • کلستین • سیپروفلوکساسین یا لووفلوکساسین 	<ul style="list-style-type: none"> • بتالاکتام ضد سودوموناس با دوز بالا و انفوزیون طولانی مدت 	MDR and XDR Pseudomonas aeruginosa
<p>—</p>	<ul style="list-style-type: none"> • بتالاکتام ضد سودوموناس با دوز بالا و انفوزیون طولانی مدت + آمینوگلیکوزیدها + کلستین 	PDR Pseudomonas aeruginosa

عفونت سل

پیشگیری از عفونت سل فعال یا درمان سل نهفته

هنگامی که عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس توسط انسان استنشاق می شود سه پیامد احتمالی وجود دارد: پاکسازی ارگانسیم از بدن، ایجاد بیماری یا عفونت نهفته با احتمال فعال شدن مجدد بیماری تا چندین سال بعد. بیماران دارای عفونت نهفته و بیماران بهبود یافته از عفونت اولیه که دارای اسکار در تصویربرداری قفسه سینه هستند در معرض خطر فعال شدن مجدد سل هستند. فعال شدن سل در بیماران با سیستم ایمنی سرکوب شده، به طور قابل توجهی افزایش می یابد. بنابراین غربالگری بیماران کاندید پیوند و درمان پیشگیرانه افراد پرخطر از نظر فعال شدن سل ضروری است. برای غربالگری قبل از پیوند، باید تست های IGRA یا PPD و همچنین به دلیل محدودیت های هر دو روش آزمایش، سابقه مواجهه و تصویربرداری از قفسه سینه انجام شود. در صورت مثبت شدن PPD یا IGRA (خصوصاً IGRA) ابتدا باید سل فعال رد شود. (۱۰۲، ۱۰۳)

جهت پیشگیری از فعال شدن سل، در شرایط زیر گیرنده پیوند بایستی تحت درمان پیشگیرانه قرار گیرد:

- تست مثبت سل در دهنده یا گیرنده پیوند که وجود سل فعال در آن ها رد شده است.
- گیرنده با سابقه ای تماس نزدیک و طولانی با بیمار مبتلا به سل فعال یا با بیماری که در رادیوگرافی قفسه ای سینه شک به سابقه ای عفونت سل در او می رود (حتی در صورت منفی بودن PPD و IGRA)
- دهندگانی که اخیراً تست IGRA یا PPD مثبت داشته اند، سابقه ای تماس نزدیک و طولانی با بیمار با سل فعال داشته اند و یا در رادیوگرافی قفسه ای سینه شک به سابقه ای عفونت سل می رود (حتی در صورت منفی بودن PPD و IGRA) (۱۰۲)

بهتر است درمان سل نهفته در بیماران گیرنده پیوند قبل از پیوند شروع شود. رژیم دارویی ارجح دوره ای ۹ ماهه ای ایزونیاژید است که با دوز ۵mg/kg تا حداکثر ۳۰۰ mg در روز برای بالغین تجویز می شود. جهت پیشگیری از نوروپاتی، روزانه ۲۵-۵۰ میل گرم پیریدوکسین (به خصوص در بیماران با ریسک بالا جهت نوروپاتی مانند افراد دیابتی، سوء تغذیه، اورمی) تجویز می گردد. استفاده از

ایزونیازید به مدت ۹ ماه در این بیماران نسبت به دوره ۶ ماهه ارجح است. در صورت شروع ایزونیازید قبل از پیوند، دارو طی دوره جراحی و بعد جراحی می‌تواند موقتا قطع گردد و بعد از تحمل خوراکی بیمار، مجددا دارو شروع شود. استفاده از رژیم‌های درمان سل نهفته که حاوی ریفامپین است بعد از پیوند به دلیل ریسک بروز تداخلات دارویی پیشنهاد نمی‌گردد، می‌توان قبل از پیوند دوره ۴ ماهه ریفامپین جهت درمان سل نهفته را تکمیل کرد. رژیم دیگر، استفاده از ترکیب ایزونیازید با ریفامپین به مدت ۳-۴ ماه قبل از پیوند است که نسبت به رژیم ۹ ماهه ایزونیازید آلترناتیو است. (الگوریتم شماره ۲۱) در موارد مقاومت یا شرایطی که نمی‌توان از رژیم‌های دارویی مذکور استفاده کرد، می‌توان با مشورت با متخصص بیماری‌های عفونی، از درمان‌هایی مانند ترکیب اتامبوتول با لووفلوکساسین یا موکسی فلوکساسین استفاده کرد.

درمان سل فعال

درمان استاندارد سل فعال در بیماران پیوندی مانند سایر بیماران شامل ترکیب ۴ داروی ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینامید به مدت ۲ ماه به عنوان فاز القایی و سپس رژیم دو دارویی با استفاده از داروهای ایزونیازید و ریفامپین به مدت ۴ ماه به عنوان فاز نگهدارنده است. برای انتخاب دوز مناسب داروها به جدول شماره ۲۰ مراجعه شود. در صورتی که سل ریوی بیمار به سه داروی ایزونیازید، ریفامپین و پیرازینامید حساس باشد، اتامبوتول می‌تواند از رژیم دارویی بیمار حذف گردد. استفاده از این داروها به صورت روزانه توصیه می‌شود و رژیم‌های ۲-۳ بار در هفته پیشنهاد نمی‌گردد. به همی بیماران دریافت کننده ایزونیازید، استفاده از پیریدوکسین (ویتامین ب ۶) با دوز ۲۵-۵۰ میلی‌گرم جهت کاهش ریسک نوروپاتی توصیه می‌شود (۱۰۴). ویتامین ب ۶ به صورت قرص‌های ۴۰ میلی‌گرم در بازار دارویی موجود است و روزانه یک عدد می‌تواند تجویز شود.

در صورت استفاده از رژیم‌های حاوی ریفامپین در بیماران تحت درمان با CNI و mTORi رسیدن به غلظت درمانی این داروها چالش برانگیز و سخت است زیرا ریفامپین سبب القای شدید ایزونازیم‌های متابولیزه کننده این داروها می‌شود و ممکن است نیاز به ۵-۲ برابر کردن دوز داروهای CNI/mTORi جهت رسیدن به غلظت هدف باشد. (۱۰۲) به همین دلیل در صورت نیاز به استفاده از ریفامپین در کنار رژیم ایمونوساپرسیو بیمار، توصیه به مشورت با متخصص فارماکوتراپی تیم پیوند و متخصص عفونی جهت مدیریت تداخلات و همچنین انتخاب رژیم‌های جایگزین در درمان سل فعال بعد از پیوند می‌شود.

پس از گذشت فاز القایی درمان، بیمار باید از نظر عفونت سل با انجام تست‌های رادیوگرافی قفسه‌ی سینه، اسمیر و کشت خلط بررسی شود. در صورتی که اسمیر و کشت خلط منفی باشد و در رادیوگرافی اولیه‌ی قفسه‌ی سینه شواهد وجود حفره نباشد، فاز نگهدارنده به مدت ۴ ماه شروع می‌شود. در صورتی که در رادیوگرافی اولیه‌ی قفسه‌ی سینه شواهد وجود حفره باشد یا بعد از ۲ ماه، کماکان کشت و اسمیر مثبت باشد یا به هر دلیلی پیرازینامید از رژیم دارویی فاز القایی حذف شده باشد، طول مدت فاز نگهدارنده به مدت ۷ ماه (در مجموع طول دوره درمان ۹ ماه) ادامه می‌یابد. (۱۰۴)

توصیه‌های دستورالعمل‌های ایران در بعضی از موارد متفاوت است. به همین دلیل بهتر است در مورد درمان سل به خصوص در بیمارانی که اسمیر و کشت خلط مثبت دارند، بیمارانی که سابقه‌ی ترک درمان دارند و یا شک به مقاومت دارویی وجود دارد، با متخصص عفونی مشورت صورت گیرد.

در صورت وجود مننژیت سلی، در صورت حساس بودن باسیل سل به داروها، رژیم درمانی استاندارد شامل ۲ ماه ترکیب ۴ دارویی به عنوان فاز القایی و سپس ادامه‌ی ایزونیازید و ریفامپین به مدت ۱۰-۷ ماه به عنوان فاز نگهدارنده است. در مننژیت سلی، اضافه کردن

کورتیکواستروئید به درمان پیشنهاد می‌شود. در این شرایط می‌توان از پردنیزولون با دوز ۴۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۴ هفته و سپس قطع آهسته طی ۴ هفته (مثلاً هر هفته ۱۰ میلی‌گرم کاهش دوز) استفاده کرد.

در سایر موارد سل مانند درگیری استخوان و مفاصل، در صورت استفاده از درمان استاندارد، معمولاً طول مدت درمان ۶-۹ ماه کافی است ولی در مواردی مانند وجود جسم خارجی، طول مدت درمان می‌تواند به ۱۲ ماه یا بیشتر افزایش یابد.

در سل پریکارڈ و پلورال، دوره‌ی درمان ۶ ماه کافی است. تجویز کورتیکواستروئید به عنوان درمان کمکی در سل پریکارڈ به صورت روتین توصیه نمی‌شود. (۱۰۴)

در موارد خاص مانند زمانی که بیمار دچار عفونت سل مقاوم است، داروهای خط اول درمان را تحمل نمی‌کند، به دلیل تداخلات دارویی تمایل به استفاده از رژیم‌های دارویی دیگر است یا بیمار طی درمان دچار عوارضی مانند هیپاتوتوکسیسیته شده است، برای انتخاب رژیم دارویی جایگزین و مدیریت تداخلات و عوارض داروها با متخصص عفونی و فارماکوتراپی مشورت صورت گیرد.

جدول شماره ۲۰: دوز داروهای خط اول درمان سل

دارو	اشکال دارویی	دوز دارو در بالغین	عوارض مهم وشایع	تنظیم دوز کلیوی
ایزونیازید	قرص ۱۰۰ و ۳۰۰ mg	۵mg/kg روزانه تا حداکثر ۳۰۰ mg	سمیت کبدی، نوروپاتی، سایتوپنی	لازم نیست.
ریفامپین	کپسول ۱۵۰ و ۳۰۰ mg	۱۰ mg/kg روزانه تا حداکثر ۶۰۰ mg	سمیت کبدی، راش، سایتوپنی، نفریت بینابینی، تغییر رنگ ترشحات بدن به نارنجی	لازم نیست.
اتامبوتول*	قرص ۴۰۰ mg	۱۵-۲۰mg/kg روزانه	سمیت بینایی به صورت نوریت اپتیک و از دست رفتن میدان دید	در کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ ml/min و در بیماران همودیالیزی، ۲۵-۲۰ mg/kg حداکثر ۱۶۰۰ در هر دوز، ۳ بار در هفته. در روزهای دیالیز بعد از دیالیز تجویز شود.
پیرازینامید*	قرص ۵۰۰ mg	۲۰-۳۰mg/kg روزانه	سمیت کبدی، نفریت بینابینی، سایتوپنی، هایپراوریسمی	در کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ ml/min و در بیماران همودیالیزی، ۳۵-۲۵ mg/kg حداکثر ۲۵۰۰ در هر دوز، ۳ بار در هفته. در روزهای دیالیز بعد از دیالیز تجویز شود.

*دوزینگ این داروها باید بر حسب وزن ایده آل (IBW) باشد

الگوریتم شماره ۲۱: درمان عفونت سل نهفته و فعال

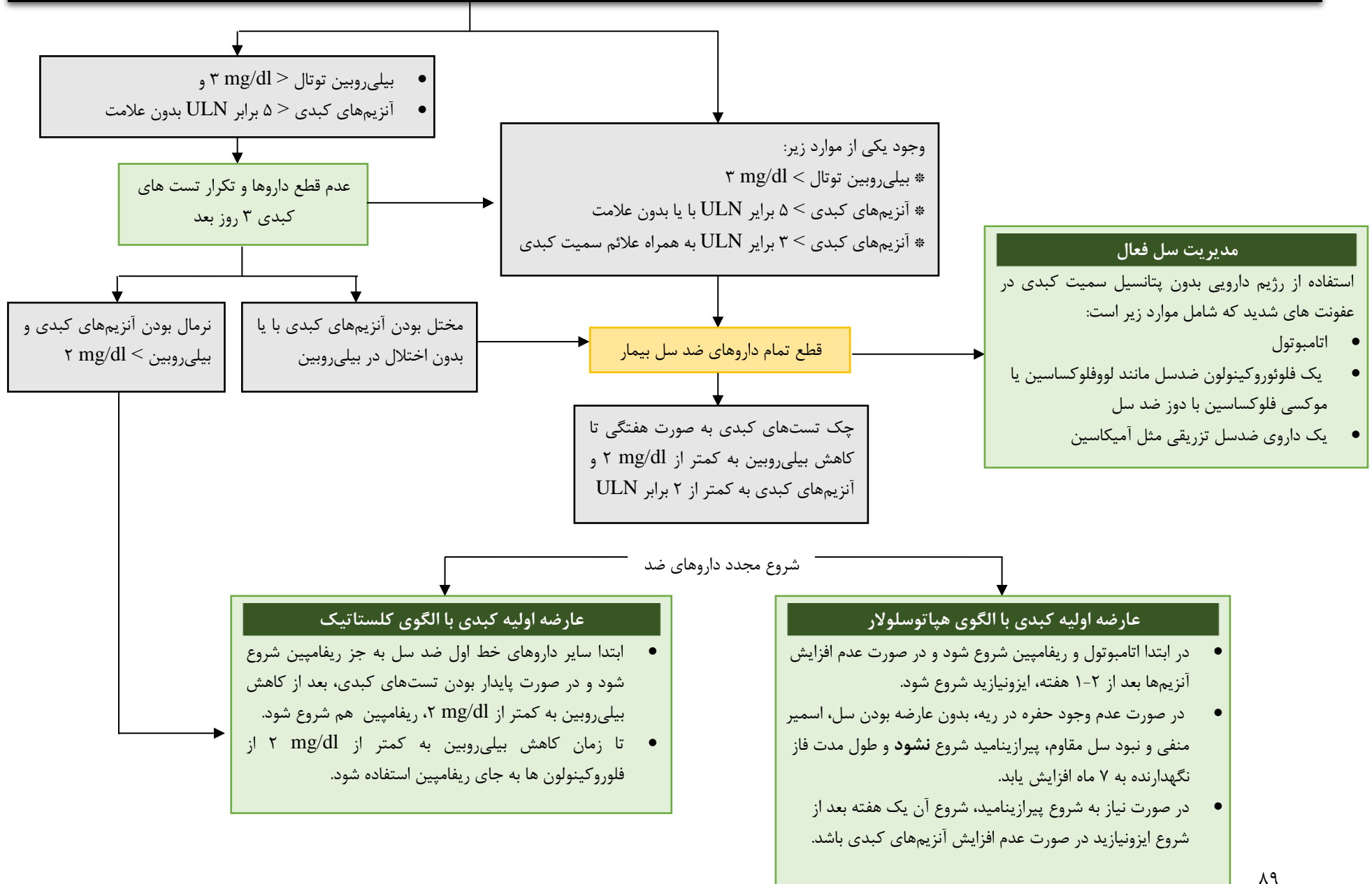
- ✓ انجام تست های PPD, IGRA, CXR و در صورت نیاز CT قفسه سینه قبل از پیوند در گیرنده و دهنده ی زنده
- ✓ تکرار مجدد تست PPD دو هفته بعد از تست اولیه منفی با توجه به احتمال منفی کاذب.

گیرنده پیوند		دهنده پیوند	
سل فعال	سل نهفته	سل فعال	سل نهفته
<ul style="list-style-type: none"> • درمان القایی با ۴ دارو به مدت ۲ ماه (ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید، اتامبوتول) • درمان نگهدارنده با ۲ دارو به مدت ۴ ماه (ایزونیازید و ریفامپین) • تکمیل درمان سل فعال قبل از پیوند لازم است • کورتیکواستروئید همراه با درمان استاندارد ضدسل در مننژیت سلی نکات: ✓ توجه به تداخلات داروهای ضدسل به خصوص ریفامپین با سایر داروها ✓ تنظیم دوز پیرازینامید و اتامبوتول براساس عملکرد کلیه بیمار (جدول شماره ۲۰) ✓ پایش شرایط بیمار از نظر عوارض دارویی مانند عوارض کبدی 	<p>رژیم دارویی انتخابی:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ایزونیازید در ترکیب با پیریدوکسین به مدت ۹ ماه (شروع درمان قبل از پیوند) • رژیم های دارویی آلترناتیو: • ریفامپین برای ۳-۴ ماه • ترکیب ایزونیازید و ریفامپین برای ۳-۴ ماه • ترکیب فلوروکینولون های ضد سل با اتامبوتول <p>☒ ترجیحا از رژیم های حاوی ریفامپین به علت تداخلات دارویی استفاده نشود.</p> <p>☑ در صورت استفاده از ریفامپین، تکمیل دوره ۴-۳ ماهه قبل از پیوند.</p>	<p>منع انجام پیوند</p>	<p>بعد از پیوند، سل نهفته در گیرنده مطابق موارد ذکر شده درمان شود.</p>

پایش و مدیریت عوارض داروهای ضد سل

در طی درمان با داروهای ضدسل، بیماران، خصوصا افراد با ریسک بالا باید از نظر عوارض کبدی پایش شوند. افراد با ریسک بالا از نظر بروز سمیت کبدی با داروهای ضدسل شامل بیماران الکلی، معتادان تزریقی، سن بالای ۳۵، سابقه زایمان اخیر، و مصرف همزمان داروهای دارای عارضه کبدی هستند. (۱۰۵) برای پایش سمیت کبدی، آنزیم های کبدی خصوصا ALT باید هر ۲ هفته در ۶ هفته اول درمان و سپس هرماه بررسی شود. با توجه به اینکه عارضه ی دارویی ریفامپین بیشتر به صورت کلمستاز است، چک بیلی روبین و آلکالن فسفاتاز هم در کنار آنزیم های کبدی توصیه می شود. برای مدیریت بیماران در صورت وقوع عوارض داروهای سل به الگوریتم شماره ۲۳ مراجعه شود. (۱۰۴, ۱۰۶)

الگوریتم شماره ۲۲: مدیریت اختلال در تست های کبدی طی درمان با داروهای ضد سل



پیشگیری و درمان عفونت های ویروسی

سایتومگالوویروس

پیشگیری

روش های پیشگیری از این عفونت شامل دو روش universal و pre-emptive است. به دلیل عدم استفاده روتین داروهای تخلیه کننده لنفوسیت (شامل تایموجلوبولین) در بیماران پیوند کبد، اغلب بیماران تحت رژیم پیشگیری به روش pre-emptive قرار میگیرند و تنها برخی از بیماران نیاز به پیشگیری اولیه یا universal عفونت سایتومگالوویروس پیدا میکنند. (الگوریتم شماره ۲۳)

روش Universal: در صورت نیاز به پیشگیری اولیه، داروهای ضدویروس بایستی بلافاصله بعد از پیوند و تا حداکثر ۱۰ روز بعد از پیوند شروع شود. رژیم های دارویی مورد استفاده جهت پیشگیری عفونت سایتومگالوویروس، گانسیکلوویر و وال گانسیکلوویر هستند. وال گانسیکلوویر به علت قابلیت مصرف خوراکی انتخابی است. در صورت عدم تحمل خوراکی در روزهای ابتدایی بعد از پیوند، پیشگیری با گانسیکلوویر وریدی شروع شده و بعد از تحمل خوراکی بیمار، دارو به وال گانسیکلوویر تغییر داده شود. دوز موثر وال گانسیکلوویر ۹۰۰ میلی گرم روزانه است و دوزهای کمتر از آن در پیشگیری عفونت سایتومگالوویروس برای بیماران پیوند کبد پیشنهاد نمی شود. با توجه به دفع کلیوی این داروها، در نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز دارند (جدول شماره ۲۲ و ۲۳). شایان ذکر است که برخلاف پیوند کلیه، وال آسیکلوویر با دوزهای بالا در پیشگیری از عفونت سایتومگالوویروس در بیماران پیوند کبد جایگاهی ندارد. (۱۰۷)

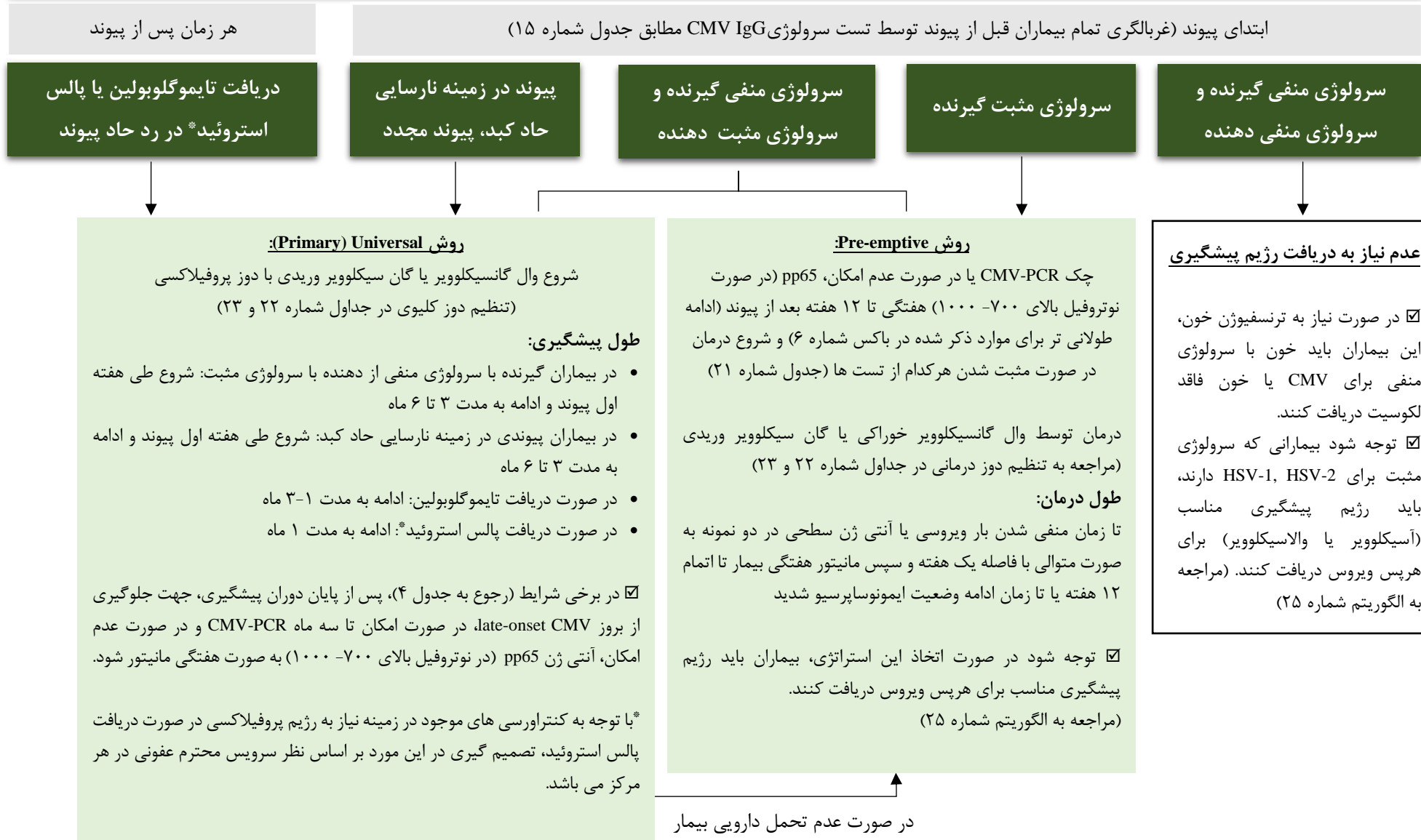
روش Pre-emptive: در این روش مارکر PP65 (در صورت نوتروفیل بالاتر از ۱۰۰۰-۷۰۰) یا ترجیحاً qualitative PCR به صورت هفتگی تا ۱۲ هفته بعد از پیوند پایش می شود. در صورت وجود شرایط اقتصادی مناسب و در دسترس بودن تست، توصیه می شود در برخی شرایط طول دوره ی پایش (بعد از اتمام پیشگیری و یا درمان) جهت تشخیص عفونت سایتومگالوویروس تاخیری به مدت طولانی تری ادامه یابد. بیمارانی که در ریسک عفونت تاخیری هستند و از این استراتژی سود میبرند در باکس شماره ۶ ذکر شده اند. در صورت مثبت شدن هرکدام از تست ها، درمان عفونت سایتومگالوویروس با دوز درمانی گانسیکلوویر یا وال گانسیکلوویر آغاز می شود. (۱۰۸) بار ویروسی هدف جهت شروع درمان بهتر است در هر مرکز بر اساس شرایط اپیدمیولوژیک آن مرکز انتخاب شود. کات آف هدف مورد استفاده در بخش پیوند کبد بیمارستان امام خمینی تهران به شرح جدول شماره ۲۱ است.

جدول شماره ۲۱: کات آف مورد استفاده برای شروع درمان در بیماران پیوند کبد بیمارستان امام خمینی تهران

(در هر مرکزی با توجه به شرایط آن مرکز، این کات آف ها ممکن است متفاوت باشند)

نوع تست	درمان در شرایط پروفیلاکسی پره امپتیو (بیماران بی علامت)	درمان بیماری (علامت دار)
CMV PCR	• شروع درمان در صورت بار ویروسی بالای ۵۰۰ IU/mL	در صورت داشتن علائم، شروع درمان با هر مقدار بار ویروسی
	• در صورت بار ویروسی قابل اندازه گیری زیر ۵۰۰ IU/mL، CMV PCR مجدد یک هفته بعد چک شود و در صورت وجود روند افزایشی، درمان شروع شود.	یا آنتی ژن قابل اندازه گیری
pp65	• شروع درمان در صورت مقادیر بالای ۱ در ۵۰۰۰۰	

الگوریتم شماره ۲۳: پیشگیری از عفونت سایتومگالوویروس در بیماران پیوند کبد



درمان

برای درمان عفونت سایتومگالوویروس، ذکر تعاریف زیر مهم است:

- عفونت سایتومگالوویروس: وجود ویروس در بافت، خون یا سایر مایعات بدن فارغ از وجود یا عدم وجود علائم بالینی است.
 - بیماری سایتومگالوویروس: عفونت سایتومگالوویروس همراه با علائم بالینی که شامل موارد زیر است:
 - ✓ سندرم سایتومگالوویروس: عفونت سایتومگالوویروس همراه با علائم سیستمیک مانند تب، ضعف، لکوپنی و غیره
 - ✓ سایتومگالوویروس اندام‌های انتهایی: درگیری بافتی ناشی از عفونت سایتومگالوویروس مانند پنومونی، هپاتیت و غیره
- در صورت اثبات عفونت و یا بیماری سایتومگالوویروس درمان باید با دوز درمانی یا القایی گانسیکلوویر یا وال گانسیکلوویر شروع شود. نحوه مدیریت این بیماران در الگوریتم شماره ۲۴ به تفصیل توضیح داده شده است.
- توجه شود که با توجه به عارضه‌ی خونی (وال) گانسیکلوویر، در طی درمان باید عملکرد کلیه و شمارش خونی به صورت منظم ارزیابی گردد. در صورت بروز لکوپنی، با توجه به اینکه لکوپنی می‌تواند از علائم عفونت شدید سایتومگالوویروس باشد، پیشنهاد می‌شود با تجویز فیلگراستیم (G-CSF)^{۸۱} به درمان با دوز کامل (وال) گانسیکلوویر ادامه داد. در صورت نیاز میتوان دوز آنتی متابولیت در رژیم ایمنوساپرسیو بیمار را کاهش داد. (۱۰۷) برای جزئیات مدیریت بیماران در شرایط لکوپنی یا نوتروپنی به الگوریتم شماره ۳۸ مراجعه شود.
- در طی درمان بایستی بار ویروسی با روش PCR یا آنتی ژن PP65 (در صورت نوتروفیل بیشتر از ۷۰۰-۱۰۰۰) به صورت هفتگی بررسی شود. زمانی فاز القایی درمان پایان می‌پذیرد که هر سه معیار زیر وجود داشته باشد:
- علائم بیماری رفع شده باشد.
 - بار ویروسی با تکنیک‌های با حساسیت بالا در یک نوبت به کمتر از ۲۰۰ IU/ml برسد و یا با روش‌های با حساسیت کمتر به سطح غیرقابل اندازه‌گیری برای دو نوبت متوالی به فاصله یک هفته برسد.
 - حداقل ۲ هفته از طول مدت درمان گذشته باشد.
- نکته: به طور میانگین، ۲۱ روز زمان لازم است تا مقدار بار ویروسی به کمتر از ۲۰۰ IU/ml برسد. در صورت بار ویروسی اولیه بالا یا عفونت‌های شدید، این زمان ممکن است طولانی‌تر باشد. (۱۰۷, ۱۰۸)
- انتظار می‌رود با درمان موفق، بعد از دو هفته درمان با داروهای ضدویروس، بار ویروسی حداقل یک لگاریتم کاهش یافته باشد. در صورتی که بعد از ۲ هفته از درمان با دوز مناسب، DNA و یا آنتی ژن ویروس در خون بیش از یک لگاریتم افزایش یابد یا علائم بیمار بهتر نشود یا رو به بدتر شدن باشد، مقاومت ویروس باید در نظر گرفته شود. (۱۰۸) اولین قدم برای مقابله با مقاومت ویروسی، کاهش داروهای ایمنوساپرسیو بیمار است. بنابراین پیشنهاد می‌شود دوز آنتی متابولیت بیمار کاهش یابد یا موقتا قطع گردد. در برخی مطالعات اثبات شده است که ریسک بروز عفونت سایتومگالوویروس در بیماران دریافت‌کننده‌ی mTORi کمتر بوده است. بنابراین یکی از گزینه‌های درمانی می‌تواند تغییر رژیم ایمنوساپرسیو بیمار به رژیم دارویی حاوی mTORi باشد. (۱۰۸) در برخی شرایط ممکن است با وجود بهتر شدن حال عمومی بیمار، بار ویروسی در هفته‌های اول رو به افزایش باشد. در این شرایط نیاز به تغییر دارو نیست و توصیه به ادامه درمان می‌گردد. اما در شرایطی که بیماری شدید باشد، لکوپنی و لنفوپنی همزمان وجود داشته باشد، بار ویروسی بالا باشد و یا با داروی ضد ویروس پاسخ بالینی دیده نشده باشد، در صورت نبود سابقه رد پیوند یا ریسک بالا جهت رد پیوند، کاهش محتاطانه یا قطع موقت یکی از ایمنوساپرسیوهای بیمار که عمدتاً آنتی متابولیت است پیشنهاد می‌شود. (۱۰۷, ۱۰۸) نحوه مدیریت بیماران مبتلا به عفونت در الگوریتم شماره ۲۴ توضیح داده شده است.

الگوریتم شماره ۲۴: درمان عفونت سایتومگالوویروس در بیماران پیوند کبد

علائم: در صورت تب، ضعف، لنفوسیتوز غیر عادی، لکوپنی یا نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، افزایش آنزیم های کبدی و درگیری ارگان ها (شامل گاستروانتریت، پنومونیت، هپاتیت، نفریت، میوکاردیت، پانکراتیت، انسفالیت، رتینیت و غیره)، باید به سایتومگالوویروس شک کرد.

تشخیص: CMV PCR کمی پلاسما یا خون و در صورت عدم امکان، آنتی ژن pp65 (در صورت نوتروفیل بالای ۷۰۰-۱۰۰۰)، بیوپسی بافتی

درمان کمکی	درمان ضد ویروس	
	درمان خوراکی	درمان تزریقی
<ul style="list-style-type: none"> کاهش دوز یا قطع ایمونوساپرسیوها به ویژه آنتی متابولیت: در موارد متوسط تا شدید بیماری خصوصا در صورت وجود لکوپنی، عدم پاسخ به درمان ضد ویروس و یا بیماران با نقص عملکرد سلول های T (در صورت نبود ریسک یا سابقه رد پیوند اخیر) استفاده از IVIG* یا ایمونوگلوبولین CMV** در عفونت های شدید تهدید کننده حیات یا تهاجمی به بافت، هایپوگاماگلوبولینمی ($IgG < 400 \text{ mg/dL}$) یا شک به مقاومت دارویی *در مورد دوز اتفاق نظر وجود ندارد ولی دوزهای ۴۰۰-۱۰۰۰ mg/kg استفاده شده است. **در حال حاضر در ایران موجود نمیشود. 	<p>شرایط:</p> <ul style="list-style-type: none"> عدم وجود اندیکاسیون شروع درمان با گانسیکلوویر و قابل اعتماد بودن جذب گوارشی درمان اینداکشن: وال گانسیکلوویر ۹۰۰ mg هر ۱۲ ساعت (تنظیم دوز کلیوی در جدول شماره ۲۳) 	<p>شرایط:</p> <ul style="list-style-type: none"> وجود عفونت تهدید کننده حیات یا تهاجمی به بافت مانند نمونیت و مننگوانسفالیت شمارش ویروسی بالا (بالای ۱۰۰۰۰ IU/mL) عفونت متوسط تا شدید عدم اعتماد به جذب گوارشی داروها عدم وجود سیر کاهشی در بار ویروسی <p>درمان اینداکشن:</p> <ul style="list-style-type: none"> گانسیکلوویر ۵ mg/kg هر ۱۲ ساعت و تغییر به وال گانسیکلوویر بعد از کنترل مطلوب علائم بالینی بیمار و بار ویروسی (تنظیم دوز کلیوی در جداول شماره ۲۲ و ۲۳)

پایش درمان

- چک هفتگی کراتینین سرم جهت تنظیم دوز کلیوی داروها، چک CBC جهت ارزیابی نیاز بیمار به دریافت داروی G-CSF در شرایط لکوپنی
- چک CMV PCR کمی و در صورت عدم امکان، آنتی ژن pp65 (نوتروفیل $< 700-1000$) به صورت هفتگی و ادامه درمان القا تا زمان برقراری شرایط زیر:
 - رسیدن بار ویروسی به سطح غیرقابل ردیابی یا منفی شدن دو نمونه PCR ویروس به صورت متوالی با فاصله یک هفته و
 - رفع علائم بالینی و
 - دریافت داروی ضد ویروس به مدت حداقل ۲ تا ۳ هفته

پایدار بودن عفونت

اتمام دوره درمان

شک به عفونت یا بیماری رفتوری یا مقاومت دارویی در صورت:

- ✓ ثابت ماندن یا افزایش سطح آنتی ژن یا بار ویروسی ۲ هفته بعد از درمان با دارو با دوز مناسب و یا
- ✓ عدم بهبود علائم بالینی ۲ هفته بعد از درمان با دارو با دوز مناسب



- کاهش یا قطع ایمونوساپرسیوها به ویژه آنتی متابولیت
- تغییر رژیم ایمونوساپرسیو به رژیم های حاوی مهارکننده mTOR
- در صورت امکان، انجام تست های ژنوتیپی ($UL97, UL54$) برای سنجش مقاومت دارویی و شروع درمان امپایریک تا زمان آماده شدن نتایج تست ژنوتایپ:
- ✓ عفونت غیر شدید: گانسیکلوویر با دو برابر دوز درمانی
- ✓ عفونت شدید: فوسکارنت با دوز درمانی
- (تنظیم دوز کلیوی در جداول شماره ۲۲ و ۲۴)
- استفاده از IVIG یا ایمونوگلوبولین CMV

☑ مانیتور CMV-PCR کمی و در صورت عدم امکان، آنتی ژن pp65 (در نوتروفیل بالای ۷۰۰-۱۰۰۰) به صورت هفتگی تا ۳ ماه، بعد از اتمام درمان

☑ پیشگیری ثانویه با داروهای ضد ویروس به صورت روتین بعد از اتمام درمان پیشنهاد نمیشود. در صورت تمایل به پیشگیری ثانویه، وال گانسیکلوویر به مدت ۳-۱ ماه (در مجموع با طول مدت استفاده از دوز اینداکشن دارو) در بیماران با ریسک بالا از نظر عود (باکس شماره ۶)، میتواند اتخاذ شود.

باکس شماره ۶: ریسک فاکتورهایی که بیمار را در معرض عود بالای سایتومگالوویروس قرار میدهد و نیاز به پروفیلاکسی ثانویه یا اتخاذ روش پره امتیو طولانی تر را دارد

پس از پایان پروفیلاکسی

- ایمونوساپرشن شدید بیمار به ویژه در صورت دریافت ATG
- نبود امکان بررسی دقیق علایم بیمار
- رد پیوند
- وجود نارسایی کلیه

پس از پایان درمان

- بار ویروسی اولیه زیاد
- کاهش آهسته بار ویروسی در حین درمان
- بیماری شدید تهاجمی بافتی بدون ویرمی
- بیماری مولتی ارگان
- بیماری تهاجمی گوارشی
- عفونت اولیه CMV
- وجود لنفوپنی
- بیماری CMV راجعه
- درمان رد پیوند در طول درمان بیماری CMV
- ایمونوساپرشن شدید بیمار به ویژه در صورت دریافت rATG

جدول شماره ۲۲: تنظیم دوز گانسیکلوویر در نارسایی کلیه

دوز درمانی	دوز پروفیلاکسی	کلیرانس کلیه (ml/min)
دوز معمول ۵mg/kg هر ۱۲ ساعت	دوز معمول ۵mg/kg هر ۲۴ ساعت	۷۰ و به بالا
عدم تغییر	عدم تغییر	۶۹-۵۰
۲/۵ mg/kg هر ۱۲ ساعت	۲/۵ mg/kg هر ۲۴ ساعت	۴۹-۲۵
۲/۵ mg/kg هر ۲۴ ساعت	۱/۲۵ mg/kg هر ۲۴ ساعت	۲۴-۱۰
۱/۲۵ mg/kg هر ۲۴ ساعت	۰/۶۲۵ mg/kg هر ۲۴ ساعت	دیالیز سه بار در هفته
۱/۲۵ mg/kg سه بار در هفته بعد از دیالیز	۰/۶۲۵ mg/kg سه بار در هفته بعد از دیالیز	

جهت محاسبه دوز گانسیکلوویر:

- برای افراد با $BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$: وزن بدن بر حسب وزن کل (Total Body Weight)
- برای افراد با $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$: وزن بدن بر حسب وزن تعدیل شده (Adjusted Body weight)

جدول شماره ۲۳: تنظیم دوز وال گانسیکلوویر در نارسایی کلیه

دوز درمانی	دوز پروفیلاکسی	کلیرانس کلیه (ml/min)
دوز معمول ۹۰۰ mg هر ۱۲ ساعت	دوز معمول ۹۰۰ mg هر ۲۴ ساعت	۶۰ و به بالا
عدم تغییر	عدم تغییر	۵۹-۴۰
۴۵۰ mg هر ۱۲ ساعت	۴۵۰ mg هر ۲۴ ساعت	۳۹-۲۵
۴۵۰ mg هر ۲۴ ساعت	۴۵۰ mg هر ۴۸ ساعت	۲۴-۱۰
۴۵۰ mg هر ۴۸ ساعت	۴۵۰ mg دو بار در هفته	دیالیز سه بار در هفته
۲۰۰ mg سه بار در هفته بعد از دیالیز	۱۰۰ mg سه بار در هفته بعد از دیالیز	

جدول شماره ۲۴: تنظیم دوز فوسکارنت در نارسایی کلیه

دوز نگه دارنده		دوز القا		کلیرانس کراتینین (ml/min/kg)
معمول ۱۲۰ mg/kg هر ۲۴ ساعت	دوز معمول ۹۰ mg/kg هر ۲۴ ساعت	دوز معمول ۹۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت	دوز معمول ۶۰ mg/kg هر ۸ ساعت	$1/4 <$
عدم تغییر	عدم تغییر	عدم تغییر	عدم تغییر	$1-1/4$
۹۰ mg/kg هر ۲۴ ساعت	۷۰ mg/kg هر ۲۴ ساعت	۷۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت	۴۵ mg/kg هر ۸ ساعت	$0/8-1$
۶۵ mg/kg هر ۲۴ ساعت	۵۰ mg/kg هر ۲۴ ساعت	۵۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت	۵۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت	$0/6-0/8$
۱۰۵ mg/kg هر ۴۸ ساعت	۸۰ mg/kg هر ۴۸ ساعت	۸۰ mg/kg هر ۲۴ ساعت	۴۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت	$0/5-0/6$
۸۰ mg/kg هر ۴۸ ساعت	۶۰ mg/kg هر ۴۸ ساعت	۶۰ mg/kg هر ۲۴ ساعت	۶۰ mg/kg هر ۲۴ ساعت	$0/4-0/5$
۶۵ mg/kg هر ۴۸ ساعت	۵۰ mg/kg هر ۴۸ ساعت	۵۰ mg/kg هر ۲۴ ساعت	۵۰ mg/kg هر ۲۴ ساعت	$< 0/4$
۶۰-۹۰ mg/kg یک مرتبه و سپس ۴۵-۶۰ mg/kg سه بار در هفته، پس از دیالیز (با اندازه گیری سطح پلاسمایی پیک دارو به صورت هفتگی، جهت دستیابی به سطح هدف ۵۰۰-۸۰۰ میکرومولار)				همودیالیز (سه بار در هفته)
تنظیم دوز فوسکارنت در عفونت سایتومگالوویروس برحسب وزن کل بیمار (Total Body Weight) است.				

عفونت هرپس سیمپلکس

در صورت بروز عفونت هرپس سیمپلکس در بیماران پیوندی، علائم بالینی شدیدتر و پاسخ به درمان کمتر از افراد عادی خواهد بود. بنابراین پیشنهاد می‌شود این بیماران جهت پیشگیری از عفونت هرپس، دارو دریافت کنند. بیمارانی که اندیکاسیون دریافت (وال) گان سیکلوویر برای پیشگیری از عفونت سایتومگالوویروس دارند، به دلیل پوشش هرپس توسط این داروها نیاز به تجویز دارویی برای پیشگیری از عفونت هرپس ندارند. ولی اغلب بیماران پیوند کبد به دلیل عدم دریافت رژیم القا با تایموجلوبولین، کاندید (وال) گان سیکلوویر نیستند. بنابراین در صورتی که این بیماران دارای سرولوژی HSV-1 و HSV-2 مثبت باشند، نیاز به دریافت دارو برای پیشگیری از عفونت هرپس دارند. علاوه بر این، بیمارانی که کاندید دریافت بورتزومیب یا ریتوکسی مب میشوند، در ریسک فعال شدن هرپس ویروس قرار دارند و پیشنهاد میشود در طی درمان با این دارو پروفیلاکسی دارویی دریافت کنند. داروهای انتخابی آسیکلوویر و وال آسیکلوویر هستند و طول مدت تجویز آن‌ها حداقل تا یک ماه بعد از پیوند است. تنظیم دوز کلیوی آسیکلوویر و وال آسیکلوویر در جدول شماره ۲۵ و ۲۶ ذکر شده است. در مطالعات اخیر پیشنهاد شده است که دوزهای تجویزی برای پیشگیری از عفونت‌ها نیاز به تنظیم دوز در شرایط مختلف کلیوی ندارند. (۱۰۹) جهت مشاهده جزئیات پیشگیری و درمان عفونت ناشی از هرپس به الگوریتم شماره ۲۵ مراجعه شود. (۱۱۰)

الگوریتم شماره ۲۵: پیشگیری و درمان عفونت هرپس سیمپلکس

پیشگیری

اغلب بیماران پیوند کبد، بیماران HSV seropositive هستند و رژیم دارویی برای پیشگیری CMV دریافت نمی کنند. این بیماران نیازمند دریافت داروی پیشگیری HSV با یکی از داروهای زیر هستند:

- آسیکلوویر خوراکی ۸۰۰-۴۰۰ mg هر ۱۲ ساعت
 - وال آسیکلوویر خوراکی ۵۰۰ mg هر ۱۲ ساعت
- طول مدت پیشگیری: حداقل یک ماه بعد از پیوند

بیمارانی که برای پیشگیری CMV، گان سیکلوویر یا وال گانسیکلوویر دریافت می کنند، نیازی به دریافت پیشگیری برای HSV ندارند.

شایان ذکر است بیمارانی که کاندید دریافت بورتزومیب یا ریتوکسی مب میشوند، در ریسک فعال شدن هرپس ویروس قرار دارند و پیشنهاد میشود در طی درمان با این دارو پروفیلاکسی با (وال) آسیکلوویر دریافت کنند.

درمان

علائم بالینی: شایع ترین علامت ضایعات دردناک پوستی در اطراف دهان و ناحیه تناسلی است. می تواند درگیری منتشر پوستی، هپاتیت، پنومونیت، کراتیت، ازوفازیت، انسفالیت و عفونت منتشر ایجاد کند. مهم ترین علائم عفونت منتشر شامل تب، لوکوپنی و هپاتیت است. **تشخیص:** مهم ترین روش تشخیص، بالینی است. PCR ترشحات ضایعات و CSF می تواند کمک کننده باشد.

درگیری احشایی، CNS و منتشر

- آسیکلوویر وریدی ۱۰ mg/kg هر ۸ ساعت
- نکته: در درگیری CNS تمام طول درمان باید وریدی باشد ولی در سایر موارد می توان بعد از روز ۱۴ درمان را به شکل خوراکی تغییر داد.
- طول دوره درمان:**
- تا زمان خوب شدن علائم و حداقل ۱۴ روز در درگیری CNS و منتشر طول دوره ی درمان می تواند تا ۲۱ روز افزایش یابد.
- کاهش رژیم ایمونوساپرسیو در موارد شدید و با ارجحیت کاهش مایکوفنولات توصیه می شود.

درمان ضایعات پوستی

- آسیکلوویر خوراکی ۸۰۰ mg هر ۸ ساعت
 - وال آسیکلوویر خوراکی ۱ g هر ۱۲ ساعت
 - در صورت عدم تحمل خوراکی یا درگیری منتشر پوستی: آسیکلوویر وریدی ۵ mg/kg هر ۸ ساعت
- طول دوره درمان:** تا زمان خوب شدن ضایعات و حداقل ۷-۵ روز

کراتیت

- درمان می تواند موضعی و/یا سیستمیک باشد که شامل موارد زیر است:
- آسیکلوویر خوراکی ۴۰۰ mg، ۵ بار روزانه
 - وال آسیکلوویر خوراکی ۱ g هر ۱۲ ساعت
 - پماد آسیکلوویر ۳٪ هر ۳ ساعت
 - قطره چشمی تری فلوریدین هر ۲ ساعت
- در موارد Stromal ketariris، استروئید موضعی به درمان اضافه شود.

در صورت مقاومت به آسیکلوویر، داروهای زیر می تواند استفاده شوند:

- فوسکارنت وریدی
- سیدوفوویر وریدی و موضعی
- تری فلوریدین موضعی
- ایمیکونیمود ۵٪ موضعی

جدول شماره ۲۵: تنظیم دوز آسیکلوویر در نارسایی کلیه

وریدی		خوراکی			کلیرانس کلیه (ml/min/1.73 m ²)
دوز درمانی	دوز پروفیلاکسی	دوز درمانی	دوز پروفیلاکسی		
۱۰ mg/kg* TDS	۵ mg/kg* TDS	۵، ۸۰۰ mg بار در روز	۵، ۲۰۰ mg بار در روز	۴۰۰ mg دو بار در روز	۵۰ <
عدم تغییر	عدم تغییر	عدم تغییر	عدم تغییر	عدم تغییر	۲۵-۵۰
۱۰ mg/kg BD	۵ mg/kg BD	عدم تغییر	عدم تغییر	عدم تغییر	۱۰-۲۵
۱۰ mg/kg QD	۵ mg/kg QD	۸۰۰ mg TDS	عدم تغییر ۲۰۰ mg TDS یا	عدم تغییر ۲۰۰ mg BD یا	۱۰ >
۵ mg/kg QD	۲/۵ mg/kg QD	۴۰۰** mg BD	۲۰۰ mg BD	۲۰۰ mg BD	(بدون دیالیز)
۵ mg/kg QD (بعد دیالیز)	۲/۵ mg/kg QD (بعد دیالیز)	۴۰۰ mg دوز اولیه و سپس ۲۰۰ mg و ۴۰۰ mg اضافه بعد هر بار دیالیز	۲۰۰ mg BD (بعد دیالیز)	۲۰۰ mg BD (بعد دیالیز)	دیالیز سه بار در هفته

*تنظیم دوز آسیکلوویر در بیماران چاق برحسب وزن ایده آل است.

** دوزهای مختلفی از دارو در منابع مختلف ذکر شده (۲۰۰ mg BD تا ۸۰۰) که با در نظر گرفتن عوارض در کنار اثربخشی، این دوز انتخاب شده است. بنابراین در بیماران با عفونت شدید دوزهای بالا و در بیماران دچار عوارض دارو میتواند دوزهای پایین تر مد نظر قرار گیرد.

جدول شماره ۲۶: تنظیم دوز وال آسیکلوویر در نارسایی کلیه

دوز درمانی	دوز پروفیلاکسی	کلیرانس کلیه (ml/min/۱/۷۳m ²)
۱ g TDS	۵۰۰ mg BD	۵۰ <
عدم تغییر	عدم تغییر	۳۰-۵۰
۱ g BD	عدم تغییر	۱۰-۳۰
۱ g QD	۵۰۰ mg QD	> ۱۰ (بدون دیالیز)
۵۰۰ mg QD	۵۰۰ mg QD	دیالیز سه بار در هفته
۵۰۰ mg QD (بعد دیالیز)	۵۰۰ mg QD (بعد دیالیز)	

عفونت واریسلا زوستر و هرپس زوستر

جهت افتراق این دو نوع عفونت باید به تعاریف آن ها دقت نمود:

عفونت واریسلا زوستر (آبله مرغان^{۸۲}) ناشی از اولین مواجهه‌ی فرد با ویروس است. به همین دلیل در بیماران پیوندی بزرگسال به ندرت دیده می‌شود و بیشتر در کودکان و بزرگسالانی که تا به حال با ویروس مواجهه نداشته‌اند دیده می‌شود. علائم آن شامل تب و راش وزیکولار خارش دار خصوصا در ناحیه‌ی صورت و تنه است ولی در بیماران پیوندی میتواند با درگیری احشایی، بیماری شدید پوستی و ترومبوز گسترده داخل عروقی همراه شود. همچنین امکان بروز علائم غیر معمول شامل درگیری مولتی ارگان بدون راش یا با راش های تاخیری وجود دارد.

عفونت هرپس زوستر (زونا^{۸۳}) ناشی از فعال شدن مجدد ویروس است که بیشتر در سنین بالای ۶۵ سال و در افرادی که داروهای سرکوب کننده‌ی قوی سیستم ایمنی دریافت می‌کنند دیده می‌شود. علائم آن مانند عفونت واریسلا زوستر ولی شدیدتر است و ممکن است راش‌ها در سراسر بدن منتشر شوند. عفونت هرپس زوستر می‌تواند منجر به بروز مشکلات ثانویه‌ای مانند انتشار ویروس در بدن، درگیری ارگان‌ها و دردهای نوروپاتیکی بعد از عفونت شود.

پیشگیری

قبل از پیوند بهتر است بیماران کاندید پیوند از نظر سرولوژی واریسلا زوستر بررسی شوند و با توجه به نتیجه‌ی آن واکسینه شوند. جهت اطلاع از جزئیات به بخش واکسیناسیون و غربالگری بیماران مراجعه شود (جداول شماره ۱۵ و ۳۴). توجه شود که جهت کاهش چرخه ویروس لازم است تمام نزدیکان و اعضای خانواده بالای ۱۲ سال بیمار نیز در صورتی که سرولوژی منفی داشته باشند یا قبلا مبتلا به زونا و آبله مرغان نشده باشند، واکسن دریافت کنند. (۱۱۱)

داروهایی که برای پیشگیری از سایتومگالوویروس یا هرپس سیمپلکس (شامل (وال) گانسیکلوویر و یا (وال) آسیکلوویر) تجویز می‌شوند بر پیشگیری از واریسلا هم موثر هستند. توجه شود که خطر ایجاد زونا در طول عمر بیمار وجود دارد، بنابراین شواهد کافی برای دریافت دارو در بیماران با سرولوژی مثبت واریسلا زوستر ویروس^{۸۴} (VZV) که سرولوژی HSV/CMV منفی دارند، امکان پذیر نیست و همین عامل دریافت طولانی مدت رژیم پیشگیری را محدود میکند. در صورتی که بیمار از نظر سرولوژی واریسلا منفی است و در طی ۱۰ روز گذشته با بیمار مبتلا به عفونت تماس قابل توجه داشته است، نیاز به پیشگیری بعد از مواجهه دارد و باید داروی ضدویروس با دوز درمانی دریافت کند. علاوه بر این، بیمارانی که کاندید دریافت بورتزومیب یا ریتوکسی مب میشوند، در ریسک فعال شدن هرپس ویروس قرار دارند و پیشنهاد میشود در طی درمان با این دارو پروفیلاکسی (وال) آسیکلوویر دریافت کنند. جهت مشاهده جزئیات پیشگیری از این ویروس به الگوریتم شماره ۲۶ مراجعه شود. (۱۱۱) تنظیم دوز کلیوی (وال) آسیکلوویر در جداول شماره ۲۵ و ۲۶ بیان شده است. هرچند در مطالعات اخیر پیشنهاد شده است که دوزهای تجویزی برای پیشگیری از عفونت‌ها نیاز به تنظیم دوز در شرایط مختلف کلیوی ندارند. (۱۰۹)

^{۸۲} Chickenpox

^{۸۳} Shingles

Varicella-Zoster Virus ^{۸۴}

الگوریتم شماره ۲۶: پیشگیری عفونت واریسلا در بیماران پیوند کبد

غربالگری تمام بیماران قبل از پیوند توسط تست سرولوژی VZV (جدول شماره ۱۵)

پس از پیوند

قبل از پیوند

پیشگیری عفونت در افراد با سرولوژی منفی* که طی ۱۰ روز گذشته با بیمار مبتلا به عفونت تماس قابل توجه** داشتند

واکسیناسیون

(برای جزئیات

واکسیناسیون به

جدول شماره ۳۴ در

فصل ۶ رجوع شود)

• درمان انتخابی: ایمونوپروپیلاکسی ± داروی ضد ویروس

• آلترناتیو در صورت عدم دسترسی به ایمونوپروپیلاکسی: داروی ضد ویروس

۱. ایمونوپروپیلاکسی شامل:

- ایمونوگلوبولین VZV: تزریق سریع ۱۲۵ واحد به ازای هر ۱۰ کیلوگرم وزن بدن به صورت یکجا عضلانی (حداقل: ۱۲۵ واحد و حداکثر ۶۲۵ واحد) در طی ۱۰ روز اول مواجهه (در حال حاضر در ایران موجود نمیباشد).
- ایمونوگلوبولین وریدی غیراختصاصی (IVIG): در صورتی که ایمونوگلوبولین اختصاصی در دسترس نباشد، به صورت تزریق وریدی تک دوز ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم بدن، هرچه سریعتر شروع شود.

۲. داروی ضد ویروس:

- وال آسیکلوویر ۱ گرم خوراکی، هر ۸ ساعت (رژیم انتخابی)
- آسیکلوویر ۸۰۰ میلی گرم خوراکی، ۴ بار در روز
- در صورت عدم تحمل فرم خوراکی: آسیکلوویر وریدی ۱۰ mg/kg هر ۸ ساعت (تنظیم دوز کلیوی داروها در جداول شماره ۲۵ و ۲۶)

مدت پروپیلاکسی: شروع ۷-۱۰ روز پس از مواجهه به مدت ۷ روز

آلترناتیو در بیماران ایمونوساپرس شدید: روزهای ۳ تا ۲۲ پس از مواجهه (تا روز ۲۸ در بیمارانی که ایمونوپروپیلاکسی دریافت کرده اند)

نکات

*در صورتی که تماس قابل توجه در افراد با سرولوژی مثبت VZV صورت گیرد، نیازی به پروپیلاکسی نیست و فقط بیمار از نظر علائم بیماری مانیتور شود.

**تعریف تماس قابل توجه: در محیط سرپایی شامل تماس رو در رو در داخل خانه با اعضای خانواده و در بیمارستان شامل قرار گرفتن در اتاق ۲ تا ۴ تخته با فرد بیمار یا تماس رو در رو با کادر درمان مبتلا یا ناقل می باشد. انتقال توسط هوا یا تماس مستقیم میتواند صورت گیرد. بیمارانی که کاندید دریافت بورتزومیب یا ریتوکسی مب میشوند، در ریسک فعال شدن هرپس ویروس قرار دارند و پیشنهاد میشود در طی درمان با این دارو پروپیلاکسی با (وال) آسیکلوویر دریافت کنند.

درمان

تشخیص عفونت غالباً بالینی بوده ولی در بیماران با سیستم ایمنی سرکوب شده ممکن است از روش‌های آزمایشگاهی مانند یافتن ویروس در ترشحات و زیکول‌ها یا خون با متد PCR استفاده شود. در بیمارانی که زونا (هرپس زوستر) محدود به ضایعات پوستی باشد می‌توان درمان سرپایی با ضدویروس خوراکی انجام داد. ولی در صورت بروز آبله مرغان (واریسلا زوستر) و یا زونای منتشر، تهاجم به بافت‌ها مثل مغز و یا درگیری موضعی گوش یا چشم بیمار باید بستری شود و درمان وریدی دریافت نماید. در رابطه با اثربخشی کورتیکواستروئیدها به عنوان درمان کمکی در عفونت واریسلا مطالعات اندکی وجود دارد اما در نکروز رتینال حاد و سندرم رامسی هانت^{۸۵} اثربخشی بیشتری نشان داده است. جهت مشاهده جزئیات درمان به الگوریتم شماره ۲۷ مراجعه شود. (۱۱۱)

کنترل درد

نوریت حاد: هر چند درمان ضد ویروس به کاهش درد بیماران کمک میکند ولی در صورت نیاز میتوان از ضد درد ها به شرح زیر استفاده کرد:

✓ درد خفیف: استامینوفن یا ضد دردهای غیراستروئیدی (NSAID)

✓ درد متوسط تا شدید: مخدر کوتاه اثر یا پردنیزولون (شروع با دوز ۶۰ میلی گرم در روز و سپس کاهش و قطع آن طی ۱۰ تا ۱۴ روز)

نورالژی بعد از هرپس^{۸۶}(PHN): دردهای نوروپاتیک بعد از عفونت زونا ممکن است تا ماه‌ها بعد از بهبود ضایعات ادامه داشته باشد و برای درمان آن باید از داروهای موثر بر دردهای نوروپاتیک مانند، گاباپنتین، پره‌گابالین، دولوکستین و ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای مثل نورتریپتیلین استفاده کرد.

توجه شود که در مورد اثربخشی افزودن کورتیکواستروئیدها به رژیم ایمونوساپرسیو (در بیمارانی که در حال دریافت این داروها نیستند)، جهت پیشگیری از نورالژی تاخیری بعد از هرپس، اتفاق نظر وجود ندارد و به صورت روتین پیشنهاد نمیشود.

^{۸۵} Ramsay Hunt Syndrome

^{۸۶} Post Herpetic Neuralgia

الگوریتم شماره ۲۷: درمان عفونت واریسلا در بیماران پیوندکبد

علایم: در بیماران با تب و راش های گسترده وزیکولار خارش دار باید به عفونت واریسلا زوستر شک و بررسی بیشتر کرد.
تشخیص: کشت، PCR و Direct Fluorescent-Antibody انجام داد.

بستری

بیمار باید تا خشک شدن ضایعات تحت ایزوله تنفسی و تماسی قرار گیرد.
افراد در تماس نزدیک بیمار باید واکسن یا رژیم پروفیلاکسی دریافت کنند.

۱. آبله مرغان حاد:

• آسیکلوویر وریدی زودهنگام با دوز 10 mg/kg هر ۸ ساعت (به ویژه طی ۲۴ ساعت اول ایجاد راش). پس از قطع تب، بهبود قابل توجه بیمار و عدم ایجاد ضایعه جدید، میتوان دارو را به فرم خوراکی تغییر داد.

(تنظیم دوز کلیوی دارو در جدول شماره ۲۵)

طول درمان: معمولاً ۷-۱۰ روز یا تا خشک شدن ضایعات

• کاهش ایمونوساپشن بیمار (به ویژه مایکوفنولات)
• مصرف ایمونوگلوبولین وریدی غیر اختصاصی (IVIG) یا ایمونوگلوبولین واریسلا به جز در شرایط عفونت تهدید کننده حیات، به طور معمول پیشنهاد نمی شود.

۲. زونا منتشر*، بیماری تهاجمی به بافت مانند مغز، درگیری چشم، گوش یا سندرم

رامسی-هانت:

• **درمان ضد ویروس:** آسیکلوویر وریدی زودهنگام با دوز 10 mg/kg هر ۸ ساعت (تنظیم دوز کلیوی دارو در جدول شماره ۲۵)

طول درمان: معمولاً حداقل ۱۰-۱۴ روز است، به استثنای نکرز حاد رتینال که پیشنهاد میشود حدود ۶ هفته وال آسیکلوویر با دوز ۱ گرم هر ۸ ساعت پس از اتمام درمان وریدی ادامه یابد.
بهبتر است درمان وریدی برای حداقل ۷ روز یا تا زمان شروع بهبود علایم بیمار و عدم تشکیل ضایعات جدید ادامه یابد و سپس تغییر به فرم خوراکی طبق شرایط بیمار انجام شود.

• درمان مکمل با کورتیکواستروئید:

✓ در صورت کاهش بینایی در بیماران دارای **نکرز حاد رتینال:** شروع پردنیزولون خوراکی ۲۴-۴۸ ساعت بعد از شروع ضد ویروس، با دوز 1 mg/kg/day و سپس کاهش ۱۰ میلی گرم پردنیزولون هر ۵ روز.

(جهت پروفیلاکسی PCP، کاندیدا و عوارض گوارشی حین دریافت پردنیزولون به بخش های مربوطه در فصل ۴ و ۵ و در صورت بروز علایم قطع مصرف برای نحوه قطع دارو به فصل ۷ مراجعه شود)
✓ در صورت بروز **سندرم رامسی-هانت:** پردنیزولون خوراکی با دوز 1 mg/kg/day به مدت ۵ روز.

*تعریف زونا منتشر: وجود بیش از ۲۰ وزیکول در خارج از محل درماتوم اولیه و یا درگیری سه یا تعداد بیشتر درماتوم.

سرپایی

زونای لوکالیزه پوستی:

- آسیکلوویر ۸۰۰ میلی گرم خوراکی، ۵ بار در روز
 - وال آسیکلوویر ۱ گرم خوراکی، هر ۸ ساعت
 - در صورت عدم تحمل فرم خوراکی: آسیکلوویر وریدی 10 mg/kg هر ۸ ساعت
- (تنظیم دوز کلیوی داروها در جداول شماره ۲۵ و ۲۶)
- طول درمان:** شروع سریع و ادامه حداقل ۷ روز یا تا خشک شدن ضایعات

ویروس اپشتین بار

آلودگی با ویروس اپشتین بار می‌تواند از یک عفونت منونوکلئوز ساده تا سندرم‌های ثانویه ناشی از آن مانند بدخیمی‌ها را دربرگیرد. پیشگیری از ابتلا به عفونت به صورت پایش بیماران، تشخیص زودهنگام در صورت ابتلا و انجام مداخلات زودهنگام است. جهت مطالعه‌ی جزئیات پایش و مداخلات pre-emptive این عفونت به الگوریتم شماره ۲۸ مراجعه شود. ابتلا به این ویروس می‌تواند بدون علامت یا همراه با علائم شدید، موضعی یا سیستمیک، خودمحدودشونده یا نیازمند درمان باشد. مهم‌ترین اقدام جهت درمان این عفونت و اختلالات لنفوپرولیفراتیو ناشی از آن کاهش دوز داروهای ایمونوساپرسیو بیمار است. روش‌های مختلفی برای این کار مطالعه شده است ولی ترجیحاً ابتدا دوز CNI کاهش داده شود و در صورت امکان داروهای mTORi به درمان اضافه شود. در صورت عدم پاسخدهی درمان‌های فوق، IVIG و ایمونوگلوبولین سایتومگالوویروس و در موارد بدخیمی‌های CD20+ ریتوکسی‌مب می‌تواند کمک‌کننده باشد. در رابطه با بدخیمی‌ها و نیاز به شروع رژیم شیمی درمانی بهتر است با همکاران انکولوژیست مشاوه انجام شود. جهت مداخلات مربوط به سندرم‌های ناشی از این بیماری مثل بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو به فصل ۵ مراجعه شود. (۱۱۲)

الگوریتم شماره ۲۸: پیشگیری از بروز مشکلات مربوط به اِپِشْتِن بَار در بیماران پیوندکبد

غربالگری تمام بیماران قبل از پیوند توسط تست سرولوژی EBV (جدول شماره ۱۵)

سرولوژی مثبت گیرنده

اتخاذ استراتژی pre-emptive فقط در صورتی پیشنهاد میگردد که پیوند مجدد به دنبال بیماری لنفوپرولیفراتیو صورت گرفته باشد.

نکته: در مورد میزان بار ویروسی که نیازمند اقدامات درمانی است، اتفاق نظر وجود ندارد. در برخی منابع بالای ۱۰۰۰ کپی ویروس در میلی لیتر در نظر گرفته شده است.

سرولوژی منفی گیرنده

غربالگری مجدد سرولوژی در لیست انتظار و سالیانه پس از پیوند

گیرندگان پیوند از دهندگان با سرولوژی مثبت

استراتژی pre-emptive به صورت چک هفتگی یا یک هفته درمیان بار ویروسی با PCR. در صورت ایجاد وایرمی، مانیتورینگ به صورت هفتگی در فاز اولیه عفونت حاد انجام شده و سپس کم کم فاصله چک بار ویروس تا زمان رسیدن وایرمی به سطح پایدار، افزایش یابد.

گیرندگان پیوند از دهندگان با سرولوژی منفی

استراتژی pre-emptive با فرکانس کمتر به عنوان مثال به صورت چک ماهیانه بار ویروس با PCR جهت ردیابی EBV اکتسابی از جامعه. در صورت ایجاد وایرمی، مانیتورینگ به صورت هفتگی در فاز اولیه عفونت حاد انجام شده و سپس کم کم فاصله چک بار ویروس تا زمان رسیدن وایرمی به سطح پایدار، افزایش یابد.

طول مدت مانیتورینگ: حداقل تا ۳ ماه (ترجیحا یک سال) بعد از پیوند

در صورت عدم رسیدن بار ویروس به سطح پایدار، وجود تغییرات مدام در رژیم ایمونوساپرسیو و تجربه ردهای مکرر پیوند، مانیتورینگ میتواند بیش از یک سال پس از پیوند ادامه یابد.

نکته: در مورد انتخاب نمونه مناسب (پلازما یا خون) برای چک بار ویروسی و نیز میزان بار ویروسی نیازمند اقدامات درمانی، اتفاق نظر وجود ندارد. در برخی منابع بالای ۱۰۰۰ کپی ویروس در میلی لیتر در نظر گرفته شده است. استفاده از داروهای ضد ویروس (مثل گانسیکلوویر یا آسیکلوویر)، ایمنی اکتسابی و یا IVIG برای پیشگیری، به صورت روتین پیشنهاد نمیشود.

مداخلات pre-emptive

(در صورت وجود وایرمی قابل ردیابی در شرایط عفونت اولیه EBV)

- کاهش رژیم ایمونوساپرسیو: ترجیحا تغییر رژیم ایمونوساپرسیو از داروهای CNI شروع شود و در صورت امکان به داروهای mTORi تغییر یابد. در مرحله بعدی آنتی متابولیت کاهش یافته، در صورت امکان مونوتراپی mTORi استفاده شود و استروئیدها در حد نکه دارنده مطابق پروتکل حفظ شود. (به الگوریتم های شماره ۵ تا ۸ در فصل ۱ رجوع شود)
- افزافه کردن داروهای ضد ویروس* مثل گانسیکلوویر وریدی با دوز ۶-۱۰ mg/kg در روز در بیماران پرخطر یا آسیکلوویر با دوز ۴۰ mg/kg در روز
- در صورت عدم پاسخ کافی به موارد فوق، در مورد تجویز ریتوکسی ماب تصمیم گیری شود.

ایمونوگلوبولین CMV و ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG)* هم میتواند به عنوان یک انتخاب مدنظر قرار گیرد. در مورد دوز دقیق این داروها اتفاق نظر وجود ندارد ولی مطالعاتی در مورد مصرف ایمونوگلوبولین CMV با دوز ۱۵۰ mg/kg و تکرار این دوز در هفته های ۲، ۴، ۶، ۸ و سپس دوز ۱۰۰ mg/kg در هفته ۱۲ و ۱۶ برای پیشگیری در بیماران پرخطر و با دوزهای بالاتر برای درمان موارد مقاوم وجود دارد. طبق مطالعات، میزان آنتی بادی علیه EBV در IVIG حدودا دو برابر مقدار موجود در CMV-IVIG است.

* داروهای ضد ویروس و یا IVIG به عنوان تنها اقدام درمانی (بدون کاهش رژیم ایمونوساپرسیو) به عنوان مداخله پره امپتیو استفاده نشود.

عفونت پاروویروس ب ۱۹

این عفونت جز عفونت‌های نادر در بیماران پیوندی است و نیاز به تجویز دارو برای پیشگیری ندارد. مهم‌ترین علامت آن بروز آنمی است زیرا ویروس پیش سازهای اریتروسیت را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بنابراین در این نوع آنمی، رتیکولوسیت پایین است و به اریتروپوئتین هم پاسخ درمانی نشان نمی‌دهد. با توجه به اینکه انتقال ویروس از طریق قطرات تنفسی است، مهم‌ترین راه پیشگیری، ایزولاسیون تنفسی است. در صورت شک به عفونت پاروویروس ب ۱۹، تشخیص قطعی با آزمایش سرولوژی (IgM و IgG) و PCR خون انجام می‌شود. در صورت شک قوی به بیماری ولی سرولوژی و PCR منفی، ممکن است نمونه‌ی مغز استخوان لازم باشد. توافق نظری در رابطه با درمان این عفونت وجود ندارد ولی تجویز IVIG با دوز ۲ g/kg در طی ۲ تا ۵ روز در اکثر منابع توصیه می‌شود. (الگوریتم شماره ۲۹). (۱۱۳)

الگوریتم شماره ۲۹: درمان پاروویروس ب ۱۹ انسانی

علائم: آنمی با رتیکولوسیت پایین و عدم پاسخ به اریتروپوئتین که می‌تواند با علائم دیگر مانند تب، درد مفاصل، راش، پان سیتوپنی و تهاجم بافتی (هیپاتیت، میوکارдит، واسکولیت و غیره) همراه باشد.
تشخیص: از آزمایش سرولوژی (IgM & IgG) و PCR خون استفاده می‌شود.

- IVIG با دوز ۴۰۰ mg/kg برای ۵ روز (دوز جمعی ۲ g/kg)
- کاهش رژیم ایمونوساپرسیو در صورت بروز آنمی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی (تنظیم دوز داروها توسط الگوریتم‌های ۴۱ تا ۴۳ در فصل ۵)

پایش درمان

- ✓ اندازه‌گیری سریالی هموگلوبین خون
- ✓ پایش PCR فقط در شرایط شک به عود توصیه می‌شود.
- ⚠ اهمیت PCR در پایش درمان مشخص نیست زیرا ممکن است بعد از برطرف شدن علائم، DNA ویروس ماه‌ها و سال‌ها در خون باقی بماند.

عدم پاسخدهی به دوره اول درمان و یا عود بیماری

- تجویز یک دوره دیگر IVIG

پیشگیری و درمان عفونت های قارچی

عفونت پنوموسیستیس جیرووسی یا پنوموسیستیس کارینی

یکی از عفونت های فرصت طلب که می تواند سبب بروز پنومونی های تهدیدکننده ی حیات در بیماران با سیستم ایمنی سرکوب شده (خصوصا بیماران پیوندی) گردد، عفونت با پنوموسیستیس جیرووسی یا پنوموسیستیس کارینی است. این عفونت می تواند از طریق ذرات هوا انتقال یابد و یا ناشی از فعال شدن مجدد پس از عفونت قبلی باشد. در برخی مطالعات اثبات شده است که ریسک بروز عفونت PJP در بیمارانی که mTORi در رژیم ایمنوساپرسیو خود دریافت می کنند بیشتر است. (۱۱۴) ریسک فاکتورهای بروز این عفونت در باکس شماره ۷ ذکر شده است. بیشترین ریسک بروز این عفونت در شش ماه اول بعد از پیوند است. از این رو مدت زمان توصیه شده برای تجویز دارو جهت پیشگیری معمولا ۶ تا ۱۲ ماه است. داروی خط اول انتخابی برای پیشگیری و درمان این عفونت، کوتریموکسازول است که به محض تحمل خوراکی بیمار بعد از پیوند شروع می شود (الگوریتم های شماره ۳۰ و ۳۱). کوتریموکسازول در نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز دارد (جدول شماره ۲۷) ولی در مطالعات اخیر پیشنهاد شده است که دوزهای تجویزی برای پیشگیری از عفونت ها نیاز به تنظیم دوز در شرایط مختلف کلیوی ندارند. (۱۰۹) با توجه به اثربخشی مناسب این دارو و عدم دسترسی مناسب به سایر داروهای جایگزین، در بیماران دچار حساسیت به این دارو، حساسیت زدایی توسط تیم فارماکوتراپی انجام می شود. اگر امکان تجویز کوتریموکسازول برای بیمار فراهم نبود، درمان جایگزین آن داپسون است. قبل از شروع داپسون بیمار باید از نظر آنزیم $G6PD^{AV}$ بررسی شود زیرا این دارو در بیماران دارای کمبود شدید این آنزیم احتیاط مصرف دارد. همچنین در بیمارانی که به دنبال مصرف داروهای سولفا دچار واکنش های شدید افزایش حساسیتی مانند هیپاتیت، نفریت بینابینی، سندرم استیونس-جانسون، نکروز سمی پوستی و یا نوتروپنی شده اند، تجویز داپسون توصیه نمی شود. شمارش کامل سلول های خونی و آنزیم های کبدی قبل از شروع درمان و در حین درمان به صورت دوره ای پایش شود. (۱۱۵)

باکس شماره ۷: ریسک فاکتورهای بروز PJP

- سن بالاتر از ۶۵ سال
- لنفوپنی (تعداد کل لنفوسیت $> 500 / \mu L$ یا $CD4^+ > 200 / \mu L$)
- نوتروپنی طول کشیده
- عفونت CMV
- نقص ایمنی اولیه (شامل هایپوگاماگلوبولینمی، سندرم هایپر IgM)
- مصرف کورتیکواستروئید (با دوز معادل ۲۰ mg پردنیزولون یا بیشتر برای بیش از دو هفته)
- دریافت داروهای آنتی لنفوسیت (تایموگلوبولین)
- شیمی درمانی
- درمان رد حاد پیوند
- GVHD (Graft Versus Host Disease)

الگوریتم شماره ۳۰: پیشگیری از عفونت PJP/PCP در بیماران پیوند کبد

در هر زمان بعد از پیوند

در صورت وجود هر یک از موارد زیر:

۱. درمان رد حاد پیوند با تایموگلوبولین یا پالس کورتیکواستروئید
۲. تجویز کورتیکواستروئید با دوز معادل ۲۰ mg پردنیزولون یا بیشتر برای بیش از دو هفته
۳. ابتلا به عفونت CMV
۴. نوتروپنی طول کشیده
۵. شعله ور شدن بیماری خودایمنی

طول مدت پیشگیری: حداقل در طی دوره درمان مشکلات فوق یا برطرف شدن ریسک مربوطه پیشنهاد می شود.

بلافاصله بعد از پیوند

رژیم انتخابی:

- **کوتریموکسازول** ۴۰۰/۸۰ میلی گرم روزانه یک عدد یا با دوز ۸۰۰/۱۶۰ میلی گرم روزانه یا سه بار در هفته
- طول دوره درمان:** معمولاً ۶-۱۲ ماه بعد از پیوند.
- (در صورتی که بیمار کوتری موکسازول را به خوبی تحمل کند، می توان پروفیلاکسی را تا پایان عمر ادامه داد).
- طول درمان در بیماران با سابقه PJP:** پروفیلاکسی تا پایان عمر پیشنهاد می شود.

رژیم های جایگزین:

- **دایسون:** با دوز ۵۰-۱۰۰ mg روزانه خوراکی (انتخاب دوم بعد از کوتریموکسازول می باشد).
- **آتوواکان***: با دوز ۱۵۰۰ mg روزانه خوراکی (اثربخشی معادل دایسون در پیشگیری دارد).
- **پنتامیدین***: با دوز ۳۰۰ mg به صورت نبولایزر هر ۴-۳ هفته (اثربخشی کمتر از دایسون و کوتریموکسازول دارد).
- **کلینداماسین + پریمتامین:** کلینداماسین ۳۰۰ mg روزانه خوراکی + پریمتامین ۱۵ mg روزانه خوراکی (اثربخشی کمتر از دایسون و کوتریموکسازول دارد)

(جهت تنظیم دوز کلیوی به جدول ۲ مراجعه شود)
*در حال حاضر در ایران موجود نمیباشد.

جدول شماره ۲۷: تنظیم دوز داروهای PJP در نارسایی کلیوی

دوز درمانی	دوز پیشگیری	کلیرانس کراتینین (mL/minute)
کوآتریموکسازول		
۵ mg/kg براساس تری متوپریم هر ۸-۶ ساعت	یک عدد قرص ۴۰۰/۸۰ mg روزانه یا یک عدد قرص ۸۰۰/۱۶۰ mg روزانه یا سه بار در هفته	>۳۰
۵ mg/kg براساس تری متوپریم هر ۱۲ ساعت	یک عدد قرص ۴۰۰/۸۰ mg روزانه یا سه بار در هفته یا ترجیحا عدم تنظیم دوز	۱۵-۳۰
۵ mg/kg براساس تری متوپریم هر ۲۴ ساعت (در صورت دیالیز، بعد از دیالیز)	یک عدد قرص ۴۰۰/۸۰ mg روزانه یا سه بار در هفته یا ترجیحا عدم تنظیم دوز	<۱۵
پنتامیدین		
۴ mg/kg روزانه	نیاز به تنظیم دوز ندارد.	>۱۰
۴ mg/kg هر ۲۴-۳۶ ساعت یکبار	نیاز به تنظیم دوز ندارد.	<۱۰
تری متوپریم		
۵ mg/kg هر ۸ ساعت خوراکی	-	>۳۰
۲/۵ mg/kg هر ۸ ساعت خوراکی	-	۱۵-۳۰
مصرف توصیه نمی شود.	-	<۱۵

عفونت کاندیدا

پیشگیری

در حال حاضر، پیشگیری همگانی در برابر عفونت های کاندیدا و آسپرژیلوس در گیرندگان پیوند کبد توصیه نمی شود. یک رویکرد منطقی تر، پیشگیری هدفمند برای گیرندگان پیوندی است که در معرض خطر بالا برای عفونت های قارچی هستند. عفونت های کاندیدیایی شایع ترین عفونت تهاجمی قارچی در بیماران پیوندی غیر از پیوند ریه است ولی ریسک بروز کاندیدا در بیماران مختلف متفاوت است. از این رو تجویز فلوکونازول خوراکی به منظور پیشگیری در بیماران دارای ریسک فاکتور بروز کاندیدا (الگوریتم شماره ۳۲) توصیه می شود. شایان ذکر است که در بیماران دارای ریسک فاکتور جهت جلوگیری از بروز عفونت های قارچی در محل جراحی، تجویز فلوکونازول به صورت تک دوز با دوز ۴۰۰ mg قبل از جراحی توصیه می شود. (۱۱۶) برای اطلاعات تکمیلی در مورد عفونت محل جراحی به الگوریتم شماره ۱۹ مراجعه شود. در مورد تقسیم بندی بیماران بر حسب ریسک بروز کاندیدا اتفاق نظر وجود ندارد و اغلب اطلاعات مربوط به چند مطالعه میباشد. در الگوریتم شماره ۳۲، ریسک فاکتورهایی که در گایدلاین های بین المللی ذکر شده با عنوان ریسک فاکتورهای قطعی و ریسک فاکتورهایی که از مطالعات استخراج شده است با عنوان ریسک فاکتورهای احتمالی ذکر شده است. در صورتی که بیماران به طور همزمان دارای ریسک فاکتورهای بروز آسپرژیلوس و کاندیدا باشند، با توجه به طیف اثر گسترده تر وریکونازول این دارو انتخابی میباشد. (۱۱۶-۱۲۵). تنظیم دوز کلیوی و کبدی فلوکونازول در جداول شماره ۲۸ و ۲۹ بیان شده است.

درمان

این عفونت می تواند به صورت موضعی در ناحیه ی دهان، حلق، مجاری ادراری، محل جراحی و غیره باشد و یا شامل درگیری های وسیع تر ریوی، قلبی و کاندیدمیا شود. درمان عفونت های کاندیدیایی در بیماران پیوندی غالباً مشابه سایر جمعیت ها است. برای مطالعه جزئیات درمان بیماران مبتلا به عفونت با بیماران مشکوک به کاندیدا (در شرایط خاص) به الگوریتم های شماره ۳۳ و ۳۴ مراجعه شود. (۱۲۶)

ریسک بالا برای عفونت های قارچی

ریسک فاکتورهای آسپرژیلوس مهاجم

ریسک فاکتورهای احتمالی

- بیماران با سابقه آسپرژیلوس که دچار نوتروپنی ($ANC < 500$) بیشتر از ۷ روز شوند
- پیوند کبد در زمینه نارسایی حاد کبد
- آنتی ژنمی آسپرژیلوس
- ایمونوسپرشن شدید شامل دریافت تایموگلوبولین، پالس متیل پردنیزولون برای رد پیوند و یا دریافت پردنیزولون با دوز بالاتر از ۱ mg/kg/day به مدت حداقل ۷ روز

ریسک فاکتورهای مشترک کاندیدا و آسپرژیلوس مهاجم

ریسک فاکتورهای قطعی

- پیوند مجدد
- جراحی مجدد شامل جراحی داخل شکمی یا داخل قفسه سینه طی ماه اول پیوند
- نارسایی کلیوی نیازمند همودیالیز در حین پیوند یا طی ۷ روز پیوند
- MELD score برابر یا بالای ۳۰
- ابتلا به عفونت سایتومگالوویروس
- کراتینین بالای ۳/۳ g/dL

ریسک فاکتورهای کاندیدای مهاجم

ریسک فاکتورهای قطعی

- ترنسفیوژن ۴۰ واحد یا بیشتر فرآورده های خونی مثل پلاکت، گلبول قرمز و اتوترنسفیوژن
- ترنسفیوژن بیش از ۱۸ واحد کرایوپرسیپیتنت
- آناستوموز کولدوکوژنوستومی
- لیک صفراوی طی ماه اول پیوند
- پیوند کبد از اهدا کننده زنده
- وجود کلونیزاسیون کاندیدا از ۳ ماه قبل از عمل

ریسک فاکتورهای احتمالی

- دریافت داروهای فلوروکینولون قبل از پیوند برای پروفیلاکسی SBP
- مصرف آنتی بیوتیک وسیع الطیف برای عفونت های باکتریایی قبل یا بعد از عمل
- طول عمل برابر یا بیش از ۱۱ ساعت
- فاز anhepatic بالای ۱۲۲ دقیقه
- دریافت تغذیه تام وریدی
- سابقه مصرف ضد قارچ طی ۳ ماه گذشته

ریسک پایین برای عفونت قارچی

عدم وجود ریسک فاکتورهای قارچی مهاجم

عدم نیاز به پروفیلاکسی

- وریکونازول با دوز ۲۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت یا
 - کسپوفونجین با دوز ۷۰ mg روز اول سپس روزانه ۵۰ mg (تنظیم دوز کلیوی و کبدی در جداول شماره ۲۸ و ۲۹)
- طول مدت پروفیلاکسی: ۲ الی ۳ هفته

- فلوکونازول با دوز ۱۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم روزانه (تنظیم دوز کلیوی و کبدی در جداول شماره ۲۸ و ۲۹)
- طول مدت پروفیلاکسی: ۲ الی ۴ هفته و یا تا زمان رفع ریسک فاکتورها

الگوریتم شماره ۳۳: درمان امپریک در صورت شک به عفونت کاندیدای مهاجم در بیماران پیوند کبد

بیماران با احتمال درگیری داخل شکمی

در صورت برقراری همه موارد زیر درمان امپریک آغاز شود:

- ✓ وجود ریسک فاکتور برای کاندیدای مهاجم
- ✓ علائم عفونت شکمی
- ✓ وجود کشت کاندیدای از بافت استریل شکمی یا از درنی که طی ۲۴ ساعت اخیر جاگذاری شده است

- کنترل منبع عفونت توسط درناژ یا دبریدمان
- کسپوفونجین وریدی با دوز ۷۰ mg روز اول سپس ۵۰ mg روزانه
- آلترناتیو: فلوکونازول وریدی یا خوراکی با دوز ۸۰۰ mg (۱۲mg/kg) روز اول و سپس ۴۰۰ mg (۶mg/kg) روزانه در بیمارانی که بسیار بدحال نبوده، اخیراً ضد قارچ آزول دریافت نکرده اند و کلونیزاسیون با گونه مقاوم به آزول ندارند.
- آلترناتیو در صورت عدم تحمل موارد ذکر شده: آمفوتریسین بی لیپوزومال وریدی ۳-۵mg/kg روزانه و یا آمفوتریسین بی دئوکسی کولات با دوز ۱ mg/kg روزانه وریدی

طول دوره درمان:

- ✓ بر حسب بهبود علائم بالینی و کنترل منبع عفونت تصمیم گیری شود.
- ✓ در مورد پریتونیت کاندیدایی حداقل ۲ هفته بعد از کلیرانس مایع پریتونئ یا خون از میکروارگانیزم ادامه یابد.

بیماران در بخش مراقبت های ویژه

در صورت برقراری همه موارد زیر درمان امپریک آغاز شود:

- ✓ وجود ریسک فاکتور برای کاندیدای مهاجم
- ✓ عدم وجود علت دیگری برای تب
- ✓ وجود مارکرها یا کشت کاندیدای مهاجم از بافت غیراستریل

- کسپوفونجین وریدی با دوز ۷۰ mg روز اول سپس ۵۰ mg روزانه
- آلترناتیو: فلوکونازول وریدی یا خوراکی با دوز ۸۰۰ mg (۱۲mg/kg) روز اول و سپس ۴۰۰ mg (۶mg/kg) روزانه در بیمارانی که بسیار بدحال نبوده، اخیراً ضد قارچ آزول دریافت نکرده اند و کلونیزاسیون با گونه مقاوم به آزول ندارند.
- آلترناتیو در صورت عدم تحمل موارد ذکر شده: آمفوتریسین بی لیپوزومال وریدی ۳-۵mg/kg روزانه و یا آمفوتریسین بی دئوکسی کولات با دوز ۱ mg/kg روزانه وریدی

طول دوره درمان:

- ✓ در صورت بهبود بیمار: تا دو هفته پس از منفی شدن کشت و یا بهبود علائم بیمار
- ✓ در صورت عدم وجود شواهد بهبودی طی ۴ تا ۵ روز شروع درمان و عدم وجود یافته های آزمایشگاهی یا کشت تایید کننده کاندیدا: قطع درمان

الگوریتم شماره ۳۴: درمان عفونت قطعی کاندیدا (کشت مثبت) در بیماران پیوند کبد

علائم بالینی: کاندیدا ارگان های مختلف را درگیر می کند ولی ممکن است علائمی ایجاد نکند و یا با پارامترهای آزمایشگاهی مانند افزایش WBC تا علائم شوک سپتیک مانند تب، لرز، افت فشارخون، و غیره بروز کند. **تشخیص:** رشد کاندیدا در کشت خون، مایعات و بافت های استریل بدن و یا مشاهده ارگاناسم در هیستوپاتولوژی بافت. 1,3 Beta D glucan سرمی مثبت هم می تواند به تشخیص کمک کند، هرچند اختصاصی نیست.

کاندیدوریا	درگیری اوروفارنژیال	درگیری ازوفاژیال
<p>❖ بدون علامت:</p> <ul style="list-style-type: none"> عدم نیاز به درمان حتی در حضور استنت در صورت بروز کاندیدوری بعد از پروسه ی خروج استنت توسط سیستم اسکوپپی: - در گونه های حساس به آزول: فلوکونازول خوراکی mg ۲۰۰ روزانه - در گونه های مقاوم به آزول: mg/kg ۰/۳-۰/۶ آمفوتریسین بی دئوکسی کولات وریدی طول دوره درمان: ۷روز <p>❖ علامت دار (تب، لرز، سوزش ادرار):</p> <ul style="list-style-type: none"> در گونه های حساس به آزول: - فلوکونازول خوراکی mg ۲۰۰ روزانه طول دوره درمان: ۱۴ روز در گونه های مقاوم به آزول: - mg/kg ۰/۳-۰/۶ آمفوتریسین بی دئوکسی کولات وریدی طول دوره درمان: ۱ تا ۷ روز - یا فلوئوسیتوزین mg/kg ۲۵ هر ۶ ساعت یک بار طول دوره درمان: ۷ تا ۱۰ روز <p>☑ در سیستمیت ناشی از کاندیدای مقاوم به آزول شستشوی مثنایه با آمفوتریسین بی دئوکسی کولات (mg/mL ۰/۰۵) تهیه با آب استریل) به مدت ۵ روز میتواند مد نظر قرار گیرد.</p>	<p>❖ خفیف:</p> <ul style="list-style-type: none"> قطره نیستاتین ۵ سی سی هر ۶ ساعت طول دوره درمان: ۱۴روز <p>❖ متوسط تا شدید یا موارد خفیف مقاوم به نیستاتین:</p> <ul style="list-style-type: none"> فلوکونازول خوراکی mg ۲۰۰ روز اول سپس mg ۱۰۰-۲۰۰ روزانه طول دوره درمان: ۱۴روز <p>❖ موارد مقاوم:</p> <ul style="list-style-type: none"> افزایش دو برابری دوز فلوکونازول (حداکثر mg ۴۰۰ روزانه) در صورت عدم دریافت پاسخ مناسب طی چند روز میتوان به یکی از موارد زیر تغییر داد: - وریکونازول mg ۲۰۰ دو بار در روز - کسپوفونجین وریدی با دوز mg ۷۰ روز اول سپس mg ۵۰ روزانه - محلول ایتراکونازول mg ۲۰۰ روزانه* - سوسپانسیون پوساکونازول mg ۴۰۰ دو بار در روز - آمفوتریسین بی لیپوزومال با دوز mg/kg ۳ روزانه وریدی - آمفوتریسین بی دئوکسی کولات با دوز mg/kg ۰/۵ روزانه وریدی طول دوره درمان: قابلیت افزایش تا ۲۸ روز <p>*در حال حاضر در ایران موجود نمیشود.</p>	<ul style="list-style-type: none"> فلوکونازول خوراکی mg ۴۰۰ روز اول سپس mg ۲۰۰-۴۰۰ روزانه در صورت عدم تحمل خوراکی: - فلوکونازول وریدی mg ۴۰۰ روز اول سپس mg ۲۰۰-۴۰۰ روزانه - کسپوفونجین وریدی با دوز mg ۷۰ روز اول سپس mg ۵۰ روزانه طول دوره درمان: ۱۴-۲۱روز (پس از تحمل خوراکی درمان به فلوکونازول خوراکی تغییر کند) <p>❖ موارد مقاوم:</p> <ul style="list-style-type: none"> افزایش دو برابری دوز فلوکونازول (حداکثر mg ۸۰۰ روزانه) در صورت عدم دریافت پاسخ مناسب طی چند روز میتوان به یکی از موارد زیر تغییر داد: - کسپوفونجین وریدی با دوز mg ۷۰ روز اول سپس mg ۵۰ روزانه - وریکونازول mg ۲۰۰ دو بار در روز - محلول ایتراکونازول mg ۲۰۰ روزانه* - سوسپانسیون پوساکونازول mg ۴۰۰ دو بار در روز - آمفوتریسین بی لیپوزومال با دوز mg/kg ۳ روزانه وریدی - آمفوتریسین بی دئوکسی کولات با دوز mg/kg ۰/۵ روزانه وریدی طول دوره درمان: قابلیت افزایش تا ۲۸ روز <p>*در حال حاضر در ایران موجود نمیشود.</p> <p>❖ موارد راجعه:</p> <ul style="list-style-type: none"> درمان طولانی مدت توسط فلوکونازول خوراکی mg ۱۰۰ تا ۲۰۰ سه بار در هفته

ادامه الگوریتم شماره ۳۴: درمان عفونت قطعی کاندیدا (کشت مثبت) در بیماران پیوند کبد

درگیری ریوی	درگیری قلبی عروقی (اندوکاردیت و ترومبوفلیت)	کاندیدمی
<ul style="list-style-type: none"> ❖ جداسازی کاندیدا از مجاری هوایی تحتانی: غالباً نشانه کلونیزاسیون است و نیاز به درمان ندارد. ❖ در صورت مطرح بودن امپیم یا تراکتوبرونشیت اولسراتیو کاندیدایی: درمان با کسپوفونجین وریدی با دوز ۷۰ mg روز اول سپس ۵۰ mg روزانه • بعد از ۱-۲ هفته تجویز کسپوفونجین، درمان برحسب حساسیت سوش می تواند به فلوکونازول (۴۰۰ mg روزانه) یا وریکونازول (روز اول ۴۰۰ mg ۴۰۰ mg دوبر در روز سپس ۲۰۰ mg دوبر در روز) تغییر یابد. طول دوره درمان: حداقل دو هفته بعد از خروج چست تیوب 	<ul style="list-style-type: none"> • آمفوتریسین بی لیپوزومال وریدی ۵mg/kg-۳ روزانه با یا بدون فلوستوزین ۲۵ mg/kg هر ۶ ساعت یک بار • کسپوفونجین وریدی ۱۵۰ mg روزانه • درمان کاهش یافته (Step-down): در صورت منفی شدن کشت و پایدار بودن شرایط بیمار می توان درمان را به موارد زیر تغییر داد: <ul style="list-style-type: none"> - گونه حساس به فلوکونازول: فلوکونازول ۴۰۰-۸۰۰ mg (۱۲mg/kg)-۶ روزانه - گونه مقاوم به فلوکونازول: وریکونازول ۳۰۰-۲۰۰ mg (۴-۳mg/kg) روزی دو مرتبه یا قرص آهسته رهش پوساکونازول ۳۰۰ mg در روز ☑ تعویض دریچه (native یا مصنوعی) ☑ خروج تمام قسمت های دیوایس قلبی ☑ خروج کاتتر و قسمت های درگیر رگ در ترومبوفلیت <p>طول دوره درمان:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ بیماران بدون دریچه مصنوعی و بدون دیوایس قلبی: تا ۶ هفته پس از تعویض دریچه native (ادامه طولانی مدت درمان کاهش یافته در صورت وجود آبسه کنار دریچه یا سایر مشکلات) ✓ بیماران با دریچه مصنوعی: ادامه طولانی مدت درمان کاهش یافته ✓ درگیری محدود به پاکت ژنراتور: ۴ هفته پس از خروج دیوایس ✓ درگیری سیم ها: ۴ هفته پس از خروج دیوایس ✓ در صورت عدم امکان خروج دریچه (native یا مصنوعی): ادامه طولانی توسط درمان کاهش یافته ✓ در صورت عدم امکان خروج دیوایس آلوده: ادامه طولانی تا زمان خروج دیوایس توسط درمان کاهش یافته ✓ ترومبوفلیت کاندیدایی: حداقل تا دو هفته پس از رفع کاندیدمی. در صورت رفع علائم و منفی شدن کشت، رفع ترومبوز میتواند به عنوان فاکتور نشانگر اتمام طول درمان ضد قارچ مدنظر قرار گیرد. 	<ul style="list-style-type: none"> ☑ تست حساسیت به آزول ها در همه موارد و تست حساسیت به اکتینوکاندین در مواردی که بیمار قبلاً این دارو را دریافت کرده باشد، ضروری است. ☑ در صورت امکان CV line خارج شود. • گونه های حساس به اکتینوکاندین یا آزول: <ul style="list-style-type: none"> - کسپوفونجین وریدی با دوز ۷۰ mg روز اول سپس ۵۰ mg روزانه - آلترناتیو: فلوکونازول وریدی یا خوراکی با دوز ۸۰۰ mg (۱۲mg/kg) روز اول و سپس ۴۰۰ mg (۶mg/kg) روزانه در بیمارانی که بسیار بدحال نبوده و گونه مقاوم به آزول ندارند. - عدم تحمل موارد ذکر شده: آمفوتریسین بی لیپوزومال وریدی ۵mg/kg-۳ روزانه و یا آمفوتریسین بی دئوکسی کولات با دوز ۱ روزانه وریدی ☑ پس از منفی شدن کشت و دریافت حداقل ۵-۷ روز درمان وریدی، در صورت حساس بودن گونه به فلوکونازول، می توان درمان را با فلوکونازول ۶ mg/kg روزانه ادامه داد. • شک به گونه های مقاوم به اکتینوکاندین یا آزول: <ul style="list-style-type: none"> - آمفوتریسین بی لیپوزومال وریدی ۵mg/kg-۳ روزانه و یا آمفوتریسین بی دئوکسی کولات با دوز ۱ mg/kg روزانه وریدی طول دوره درمان: کشت خون روزانه و ادامه درمان تا دو هفته پس از منفی شدن کشت و بهبود علائم بیمار انجام شود. درمان طولانی و تا زمان بهبود علائم بیماری، در موارد مهاجم لازم است. ☑ بیماران در طی یک هفته از ابتلا برای بررسی اندوفتالمیت تحت dilated fundoscopic examination قرار گیرند.

عفونت اسپرژیلوس مهاجم

پیشگیری

این میکروارگانیسم، شایع‌ترین عفونت قارچی مهاجم در بیماران پیوند ریه و بعد از آن بیماران پیوند کبد است. مشابه عفونت کاندیدا، ریسک بروز اسپرژیلوس در بیماران مختلف پیوند کبد متفاوت است و جهت دریافت رژیم پروفیلاکسی با وریکونازول، بیماران باید از نظر ریسک فاکتورهای بروز این عفونت بررسی شوند. (الگوریتم شماره ۳۲) علاوه بر پروفیلاکسی با دارو، رعایت نکات بهداشتی زیر در تمام بیماران می‌تواند به کاهش ریسک ابتلا به اسپرژیلوس کمک نماید:

- بیماران تا حد امکان از کارهایی مانند باغبانی و برگ رویی در پاییز که آن‌ها را در معرض اسپرژیلوس قرار می‌دهد، خودداری نمایند.
- در صورت نیاز به تماس با خاک، کود و خزه از تجهیزات محافظت شخصی از جمله چکمه، شلوار بلند، پیراهن آستین بلند و از همه مهم تر ماسک و دستکش استفاده نمایند.
- تا حد امکان در محیط‌های ساخت و ساز و حفاری حضور نداشته باشند و یا برای جلوگیری از استنشاق گرد و غبار، همیشه در این مناطق از ماسک تنفسی N95 استفاده کنند.
- پس از تماس با گرد و خاک حتما دست‌ها به خوبی شسته شود.

همانند آنچه در قسمت کاندیدا ذکر شد، در مورد تقسیم بندی بیماران بر حسب ریسک بروز اسپرژیلوس نیز اتفاق نظر وجود ندارد و اغلب اطلاعات مربوط به چند مطالعه میباشد. در الگوریتم شماره ۳۲، ریسک فاکتورهایی که در گایدلاین‌های بین المللی قید شده با عنوان ریسک فاکتورهای قطعی و ریسک فاکتورهایی که از مطالعات استخراج شده است با عنوان ریسک فاکتورهای احتمالی ذکر شده است. (۱۱۷-۱۲۵، ۱۲۷) تنظیم دوز کلیوی و کبدی وریکونازول در جداول شماره ۲۸ و ۲۹ بیان شده است.

درمان

درمان عفونت اسپرژیلوس در بیماران پیوندی غالباً مشابه سایر جمعیت‌ها است. برای مطالعه جزئیات درمان بیماران مبتلا به اسپرژیلوس به الگوریتم شماره ۳۵ مراجعه شود. (۱۲۸)

الگویتم شماره ۳۵: درمان عفونت آسپرژیلوس مهاجم در بیماران پیوند کبد

علائم: در صورت بروز سرفه، تب، درد قفسه سینه پلورتیک باید به آسپرژیلوئیس مهاجم شک کرد. ممکن است درگیری سیستم عضلانی، اندوکارد، چشم، تیروئید، پوست، CNS و عفونت منتشر دیده شود.
تشخیص: با بررسی گالاکتومانان و کشت BAL و CT scan قفسه سینه انجام می گیرد.

سایر درمان ها

درمان ضد قارچی

- جراحی یا دبریدمان: در مواردی مانند آبسه های لوکالیزه و بزرگ مغزی، قلبی، مفصلی، استخوانی، چشمی، پوستی، گوش، دستگاه گوارش، سینوس پارانازال
- کاهش رژیم ایمنوساپرسیو: بهتر است این کاهش از کوتیکواستروئید شروع شود.
- GCSF: در موارد نوتروپنی شدید

- **وریکونازول** با دوز ۶ mg/kg هر ۱۲ ساعت روز اول سپس ۴mg/kg هر ۱۲ ساعت به صورت خوراکی یا وریدی و تنظیم دوز تا دستیابی به سطح هدف ۱/۵-۵ mg/L پیشنهاد می شود. (تنظیم دوز کلیوی و کبدی در جداول شماره ۲۸ و ۲۹) توضیحات تکمیلی در مورد نحوه تجویز، اندازه گیری سطح خونی وریکونازول و تداخلات آن در فصل ۷ بیان شده است.
- **آمفوتریسین بی لیپروزومال** با دوز ۳-۵ mg/kg روزانه وریدی یا آمفوتریسین بی دئوکسی کولات با دوز ۱ mg/kg روزانه وریدی در نارسایی کبدی با Child-Pugh C، جایگزین وریکونازول شود.
- **دوره درمان:** حداقل ۱۲ هفته و تا زمان برطرف شدن علائم بالینی، رادیولوژیک و همچنین منفی شدن بیومارکرها و کشت قارچی می باشد.
- ☒ تعیین حساسیت دارویی به جز در موارد شکست درمان یا احتمال مقاومت توصیه نمی شود.

موارد مقاوم یا پیشرونده



تغییر دسته دارویی یا استفاده از ترکیب داروهای مختلف

- **آمفوتریسین بی لیپروزومال یا آمفوتریسین بی دئوکسی کولات:** در صورتی که بیمار تحت درمان با وریکونازول قرار داشته است.
- **وریکونازول + آمفوتریسین بی لیپروزومال یا آمفوتریسین بی دئوکسی کولات**
- **وریکونازول + کسپوفونجین** وریدی با دوز ۷۰ mg روز اول سپس روزانه ۵۰ mg به درمان اضافه شود.
- **آمفوتریسین بی لیپروزومال یا آمفوتریسین بی دئوکسی کولات + کسپوفونجین**
- ☒ کسپوفونجین فقط به صورت ترکیبی با آزول ها یا آمفوتریسین کاربرد دارد و مصرف تنها در درمان آسپرژیلوس توصیه نمیشود.

نکات:

- ✓ با توجه به عدم نفوذ کسپوفونجین در صورت درگیری CNS، در موارد مقاوم به وریکونازول، آمفوتریسین بی لیپروزومال اضافه گردد.
- ✓ در صورت تعویض درجه قلبی به علت آسپرژیلوس بهتر است درمان با وریکونازول تا آخر عمر دریافت شود و بیمار مرتباً از نظر علائم و اکوکاردیوگرافی جهت تشخیص عود، بررسی شود.
- ✓ در شرایط زیر ممکن است درمان های موضعی مدنظر قرار گیرد:
 - **درگیری چشمی (اندوفتالمیت):** افزودن وریکونازول ۰/۱٪ (۱۰۰mcg در ۱ mL) یا آمفوتریسین بی دئوکسی کولات (۱۰۰mcg در ۱ mL) به صورت تزریق داخل زجاجیه. قابلیت تکرار هر ۴ تا ۷ روز وجود دارد.
 - **کراتیت:** سوسپانسیون چشمی ناتامایسین ۰/۵٪ و یا وریکونازول موضعی ۱٪ (۱۰ mg/mL) یک قطره در هر ساعت (در مدت بیداری) به مدت ۱ هفته و سپس هر دو ساعت یک قطره تا بهبود اپیتلیال و سپس قطع تدریجی
 - **درگیری حالب:** رفع انسداد و شستشوی موضعی با آمفوتریسین بی دئوکسی کولات (۰/۰۵-۰/۲۵ mg/mL) توسط نفروستومی سه بار در روز
 - **درگیری گوش خارجی غیر مهاجم (تومایکوزیس):** کلوتریمازول ۱٪ موضعی دو بار در روز به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز موضعی پس از تمیز کردن قسمت خارجی کانال گوش

جدول شماره ۲۸: تنظیم دوز کلیوی فلوکونازول و وریکونازول

وریکونازول*	فلوکونازول	کلیرانس کراتینین (mL/min)
عدم نیاز به تنظیم دوز	عدم نیاز به تنظیم دوز	> ۵۰
عدم نیاز به تنظیم دوز در صورت امکان، به دلیل تجمع حلال سولفوبوتینیل اتر سیکلودکسترین (SBECD) بهتر است شکل خوراکی وریکونازول تجویز شود. در صورتی که طبق ارزیابی خطر و سود، مصرف وریکونازول تزریقی مدنظر قرار گیرد، بهتر است بیمار از نظر کراتینین سرم و سطح دارویی به دقت مورد بررسی قرار گیرد. در صورت افزایش کراتینین سرمی، تغییر به وریکونازول خوراکی یا داروی دیگر مد نظر قرار گیرد.	دوز بارگیری: عدم نیاز به تنظیم دوز دوز نگهدارنده: ۵۰٪ کاهش داده شود.	< ۵۰
عدم نیاز به تنظیم دوز	دوز بارگیری: عدم نیاز به تنظیم دوز دوز نگهدارنده: دوز معمول (بدون کاهش) سه بار در هفته، بعد از دیالیز تجویز شود.	دیالیز روتین (سه بار در هفته)
*تنظیم دوز وریکونازول برحسب وزن ایده آل (Ideal Body Weight) می باشد. در صورت چاقی تنظیم دوز بر حسب وزن تعدیل شده (Adjusted Body Weight) محاسبه میشود.		

جدول شماره ۲۹: تنظیم دوز کبدی وریکونازول و کسپوفونجین

کسپوفونجین	وریکونازول*	Child-Pugh Score
عدم نیاز به تنظیم دوز	دوز بارگیری: عدم نیاز به تنظیم دوز دوز نگهدارنده: کاهش ۵۰٪ دوز (۲ mg/kg هر ۱۲ ساعت)	A
دوز بارگیری: عدم نیاز به تنظیم دوز دوز نگهدارنده: کاهش به ۳۵ میلی گرم در روز	دوز بارگیری: عدم نیاز به تنظیم دوز دوز نگهدارنده: کاهش ۵۰٪ دوز (۲ mg/kg هر ۱۲ ساعت)	B
دوز بارگیری: عدم نیاز به تنظیم دوز دوز نگهدارنده: کاهش به ۳۵ میلی گرم در روز	بهتر است مصرف نشود ولی در صورت ضرورت میتواند با دوز کاهش یافته و با مانیتور دقیق از نظر بروز سمیت استفاده گردد.	C
*تنظیم دوز وریکونازول برحسب وزن ایده آل (Ideal Body Weight) می باشد. در صورت چاقی تنظیم دوز بر حسب وزن تعدیل شده (Adjusted Body Weight) محاسبه میشود.		

عفونت موکورمایکوزیس

عفونت ناشی از موکورمایکوزیس یکی از عفونت‌های تهدیدکننده‌ی حیات است که در ۵۰-۴۰٪ موارد منجر به مرگ می‌شود. دیابت کنترل نشده، مصرف کورتیکواستروئیدها، سابقه‌ی دریافت وریکونازول یا کسپوفونجین و نوتروپنی ریسک فاکتورهای شناخته شده‌ی این عفونت هستند. این عفونت غالباً ۳-۶ ماه بعد از پیوند بروز می‌کند ولی ممکن است دیرتر هم رخ دهد. معمولاً تجویز دارو جهت پیشگیری از ابتلا به موکورمایکوزیس توصیه نمی‌شود.

در صورت ابتلا، مهم‌ترین نکته جهت افزایش موفقیت درمان، تشخیص و شروع به موقع درمان (در طی ۵ روز اول عفونت) است. هنگام درمان عفونت موکورمایکوزیس نکات زیر باید مدنظر قرار گیرد (الگوریتم شماره ۳۶):

- خط اول درمان، آمفوتریسین بی لیپوزومال با دوز بالا است. توصیه می‌شود دارو از ابتدا با دوز ۱۰ mg/kg شروع شود و درمان با دوزهای پایین‌تر و افزایش دوز به آهستگی پیشنهاد نمی‌شود. علی‌رغم اثربخشی مناسب، آمفوتریسین بی دتوکسی کولات به علت سمیت کلیوی به عنوان خط اول درمان در نظر گرفته نمی‌شود. در شرایطی که هیچ یک از گزینه‌های درمانی دیگر در دسترس نباشند، می‌توان از این دارو استفاده کرد.
- در هنگام تجویز پوساکونازول باید تداخلات دارویی آن خصوصاً با CNI و mTORi در نظر گرفته شود. پوساکونازول سبب کاهش متابولیسم CNI می‌شود و معمولاً نیاز به کاهش دوز بین ۸۰-۵۰٪ داروهای CNI است. در زمان تجویز همزمان این دو دارو، غلظت خونی این داروها به دقت مانیتور شود و دوز داروها برحسب سطح خونی هدف تنظیم گردد.
- در صورت عدم پاسخ درمانی یا عدم تحمل آمفوتریسین بی، پوساکونازول و ایساواکونازول وریدی درمان‌های جایگزین هستند. مطالعات کافی برای اثبات افزایش موفقیت درمان با اضافه کردن پوساکونازول به آمفوتریسین بی لیپوزومال وجود ندارد. با توجه به هزینه‌ی بالا و محدودیت‌های دسترسی به دارو، بهتر است جهت بهره‌برداری بیمار از داروها در مدت طولانی‌تر، مونوتراپی ادامه یابد. (۱۲۹، ۱۳۰)
- نکات مربوط به تجویز آمفوتریسین بی و پوساکونازول در فصل ۷ به تفصیل توضیح داده شده است.

الگوریتم شماره ۳۶: درمان عفونت موکورما بکوزیس

علائم: مهم ترین علامت می تواند تب طول کشیده باشد هر چند برخی بیماران بدون علامت هستند.
تشخیص: محل درگیری و علائم بالینی برحسب ریسک فاکتور زمینه ای بیمار می تواند شامل درگیری ریوی، درگیری بینی-چشمی-مغزی و یا به صورت درگیری منتشر باشد. برحسب محل درگیری استفاده از CT اسکن یا MRI به تشخیص کمک می کند. جهت تشخیص قطعی باید نمونه برداری و بررسی هیستوپاتولوژیک انجام شود. Galactomannan, 1,3-β-D-glucan کمکی به تشخیص

درمان کمکی

- **دبریدمان:**
در هر نوع درگیری بافتی به جز درگیری ریوی همراه با درمان دارویی توصیه می شود.
- **کاهش داروهای ایمنوساپرسیو:**
ترجیحا شروع کاهش از کورتیکواستروئیدها پیشنهاد می شود.

درمان ضد ویروس

- **آمفوتریسین بی لیپوزومال** با دوز ۱۰ mg/kg به صورت وریدی روزانه از روز اول
نکته: درمان با دوزهای پایین تر و افزایش دوز به آهستگی پیشنهاد نمی شود.
در صورت پاسخ نسبی یا پایداری بیماری:
 - ادامه درمان با **آمفوتریسین بی لیپوزومال** یا
 - **ایساواکونازول خوراکی** ۲۰۰mg هر ۸ ساعت برای دو روز سپس ۲۰۰mg روزانه یا
 - **پوساکونازول خوراکی** با قرص آهسته رهش روز اول ۳۰۰mg هر ۱۲ ساعت سپس ۳۰۰mg روزانه
نکته: قرص های آهسته رهش پوساکونازول با توجه به فارماکوکینتیک مناسب تر بر سوسپانسیون آن ارجحیت دارند.
- طول دوره درمان:** پاسخ به درمان به صورت هفتگی بررسی شود و تا زمان رفع علائم بالینی و رادیوگرافیک بیماری ادامه یابد.

بروز سمیت حاد کلیوی ناشی از آمفوتریسین بی

- انتخاب اول:
- **ایساواکونازول وریدی** ۲۰۰mg هر ۸ ساعت برای دو روز سپس ۲۰۰mg روزانه یا
 - **پوساکونازول وریدی / قرص آهسته رهش** روز اول ۳۰۰mg هر ۱۲ ساعت سپس ۳۰۰mg روزانه
- انتخاب دوم:
- **کاهش دوز آمفوتریسین بی لیپوزومال** (نکته: دوز کمتر از ۵ mg/kg نشود)
- انتخاب سوم:
- **سوسپانسیون پوساکونازول** ۲۰۰mg هر ۶ ساعت خوراکی

در صورت پیشرفت بیماری

- انتخاب اول:
- **ایساواکونازول وریدی** ۲۰۰mg هر ۸ ساعت برای دو روز سپس ۲۰۰mg روزانه یا
 - **پوساکونازول وریدی** یا **قرص آهسته رهش** روز اول ۳۰۰mg هر ۱۲ ساعت سپس ۳۰۰mg روزانه
- انتخاب دوم:
- **اضافه کردن پوساکونازول یا کسپوفونجین** به **آمفوتریسین بی لیپوزومال**
(مطالعات کافی برای اثبات افزایش اثربخشی با اضافه شدن پوساکونازول و درمان ترکیبی وجود ندارد.)

عفونت کریپتوکوکوس

کریپتوکوکوس سومین عفونت قارچی مهاجم در بیماران پیوندی است. با توجه به اینکه هنوز ریسک فاکتورهای دقیق این عفونت شناسایی نشده‌اند، پیشگیری به صورت روتین در بیماران پیوندی توصیه نمی‌شود. همچنین پایش دهنده و گیرنده از نظر کریپتوکوکوس قبل از پیوند به صورت روتین نیاز نیست. فقط در برخی بیماران که قبلاً سابقه‌ی ابتلا به کریپتوکوکوس داشته‌اند و قرار است رژیم ایمنوساپرسیو قوی دریافت کنند، ممکن است نیاز به پیشگیری ثانویه با فلوکونازول ۲۰۰-۴۰۰ mg روزانه برای ۶-۱۲ ماه باشد.

در صورتی که در بیماران پیوندی علائم مننژیت، تب، سردرد طول کشیده و کاهش سطح هوشیاری رخ دهد باید به کریپتوکوکوس شک کرد. درگیری ریوی می‌تواند بدون علامت تا سندرم زجر تنفسی باشد (ARDS^{۸۸}). غالباً علائم تنفسی غیراختصاصی مانند تنگی نفس، سرفه، دیس پنه، تب، لرز، تعریق شبانه و کاهش وزن دیده می‌شود. برای تشخیص از اندازه‌گیری آنتی‌ژن کریپتوکوکوس در مایع مغزی نخاعی و سرم و همچنین تصویربرداری از مغز و ریه استفاده می‌شود. در صورت تشخیص عفونت کریپتوکوکوس در هر ارگان، باید عفونت منتشر توسط کشت مایع مغزی نخاعی، خون و سایر بافت‌های مرتبط رد شود. درمان شامل ۴ پایه مهم است (الگوریتم شماره ۳۷):

- LP: در بیماران دارای فشار مغزی بالا ($ICP^{۸۹} > 25 \text{ mmHg}$)، انجام LP یا شانت‌گذاری با هدف کاهش ۵۰ درصد در ICP یا رسیدن به حد نرمال ($ICP < 20 \text{ mmHg}$) انجام شود. مانیتول و استازولامید در این مورد کاربرد ندارند.
- تجویز ضد قارچ‌ها: درمان طبق الگوریتم شماره ۳۷ انجام شود. برای جلوگیری از بروز عوارض جانبی توصیه می‌شود در صورت امکان سطح خونی فلوکونازول پایش شود. سطح خونی هدف ۲ ساعت پس از تجویز دارو (C_2)، ۳۰-۸۰ mcg/ml است. همچنین در طی درمان ضدقارچی، به تداخلات دارویی مهارکننده‌های کلسی نورین و فلوکونازول دقت شود. توصیه می‌شود سطح خونی مهارکننده‌های کلسی نورین به دقت و با تواتر بیشتری بررسی گردد. در هنگام مصرف همزمان فلوکونازول با مهارکننده‌های کلسی نورین ممکن است دوز تا کرولیموس تا حدود ۵۰٪ و سیکلوسپورین تا حدود ۲۰٪ نیاز به کاهش داشته باشد. با توجه به نیمه‌ی عمر فلوکونازول ممکن است این تداخل تا ۵-۴ روز پس از قطع فلوکونازول باقی بماند.
- درمان کمکی: در شرایط التهاب سیستم اعصاب مرکزی (CNS^{۹۰}) همراه با افزایش ICP یا ARDS همراه IRIS^{۹۱} کورتیکواستروئید با دوز ۱-۰/۵ mg/kg معادل پردنیزولون و کاهش دوز در طی ۶-۲ هفته می‌تواند کمک کننده باشد.
- کاهش داروهای ایمنوساپرسیو: توصیه می‌شود جهت جلوگیری از بروز سندرم IRIS، کاهش رژیم ایمنوساپرسیو تدریجی صورت گیرد. هرچند اطلاعات کاملی در رابطه با نحوه صحیح کاهش در طی عفونت کریپتوکوکوس وجود ندارد، اکثر مطالعات و گایدلاین‌ها توصیه کرده‌اند که ابتدا کاهش کورتیکواستروئید مدنظر قرار گیرد زیرا CNI در اثرات آنتی کریپتوکوکال نشان داده است. (۱۳۱، ۱۳۲)

^{۸۸}Acute Respiratory Distress Syndrome

^{۸۹} Intra Cranial Pressure

^{۹۰} Central Nervous System

^{۹۱} Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

الگوریتم شماره ۳۷: درمان عفونت کریپتوکوکوس

علائم: در صورت وجود تب، سردرد، کاهش سطح هوشیاری و یا علائم تنفسی مثل تنگی نفس، سرفه و دیس پنه باید به کریپتوکوکوس شک کرد.
تشخیص: از کشت یا اندازه گیری آنتی ژن کریپتوکوکوس در مایع مغزی-نخاعی و سرم و تصویربرداری از مغز و ریه استفاده می شود.

درمان کمکی

- انجام **Lumbar Puncture** یا شانت گذاری: جهت کاهش فشار مغزی در صورت وجود علائم افزایش فشار داخل مغزی و $ICP > 25 \text{ mmHg}$
- کاهش تدریجی رژیم ایمنوساپرسیو: کورتیکواستروئید کاهش یابد و CNI در محدوده‌ی هدف حفظ شود.
- در صورت التهاب CNS همراه با افزایش ICP و یا ADRS همراه IRIS کورتیکواستروئید با دوز معادل $1 \text{ mg/kg} - 0.5$ پردنیزولون می تواند تجویز و در طی ۶-۲ هفته قطع شود.
- ☒ توجه شود تا زمان منفی شدن کشت و کلیرانس CSF از میکروارگانیزم (که حدوداً ۱۶ روز طول می کشد)، بهتر است از کورتیکواستروئید استفاده نشود.

درمان ضد ویروس

درگیری ریوی بدون علامت یا خفیف

- **فلوکونازول** با دوز 400 mg روزانه برای حداقل ۱۲-۶ ماه (تنظیم دوز فلوکونازول در جدول شماره ۲۸)

درگیری مغزی، بیماری منتشر، درگیری متوسط تا شدید ریوی
رژیم القا:

- خط اول: **آمفوتریسین بی لیپوزومال** با دوز $3-4 \text{ mg/kg}$ روزانه به همراه **فلوسیتوزین** با دوز 100 mg/kg روزانه در ۴ دوز منقسم برای حداقل دو هفته
- خط دوم: **آمفوتریسین بی لیپوزومال** با دوز $3-4 \text{ mg/kg}$ روزانه به تنهایی برای ۶-۴ هفته
- خط سوم: **آمفوتریسین بی دنوکسی کولات** با دوز $1 \text{ mg/kg} - 0.7$ روزانه برای ۶-۴ هفته

طول دوره درمان القا: بعد از ۴-۲ هفته برحسب رژیم دارویی، کشت یا PCR سرم یا CSF انجام شود. در صورتی که نتیجه منفی بود می توان درمان القا را به پایان رساند. در صورت مثبت بودن، باید هر دو هفته تا زمان منفی شدن نتیجه تست تکرار شود.
در صورتی که علائم نورولوژیک وجود داشته باشد حتماً باید درمان القا حداقل ۶ هفته ادامه داشته باشد.

رژیم نگه دارنده:

- **فلوکونازول** با دوز $200-400 \text{ mg}$ روزانه برای حداقل ۱۲-۶ ماه

رژیم Consolidation

- **فلوکونازول** با دوز $400-800 \text{ mg}$ روزانه برای ۸ هفته

فصل پنجم: عوارض و مشکلات بعد از پیوند کبد

عوارض متابولیک

دیس لیپیدمی

دیس لیپیدمی مشکلی شایع پس از پیوند کبد است و پانل لیپیدی ناشتا بیماران باید در ماه ۳، ۶، ۱۲ پس از پیوند و سپس سالانه اندازه گیری شود. هایپرکلسترولمی در ۱۶-۴۳٪ و هایپرتری گلیسیریدمی در ۴۰-۴۷٪ بیماران ایجاد می شود. هایپرتری گلیسیریدمی معمولاً در ماه اول پس از پیوند ایجاد می شود و در طول سال اول ثابت می ماند ولی کلسترول سرم به تدریج افزایش می یابد و در ماه ۶ به ثبات میرسد. علل شایع دیس لیپیدمی پس از پیوند شامل دریافت کربوهیدرات ها و چربی اشباع شده در رژیم غذایی، افزایش وزن و استفاده از داروهای ایمنوساپرسیو (CNI، mTORi) و کورتیکواستروئید است. درمان دیس لیپیدمی معمولاً توسط اصلاح رژیم غذایی و در صورت امکان، کاهش دوز یا قطع سریع تر کورتیکواستروئیدها، جایگزینی تاکرولیموس به جای سیکلوسپورین و همچنین کاهش دوز یا تغییر mTORi صورت می گیرد. (جدول شماره ۱۰) در صورتی که دوز نگهدارنده کورتیکواستروئید و CNI کم باشد، دیس لیپیدمی در اغلب بیماران در طول زمان بهبود می یابد. در صورت عدم بهبود در طی شش ماه، باید استاتین ها به درمان اضافه شوند. با توجه به تداخلات استاتین ها با داروهای ایمنوساپرسیو، انتخاب نوع استاتین، دوز آن و همچنین تغییر در رژیم ایمنوساپرسیو بیمار نیاز به مداخله فارماکوتراپی دارد. (۱، ۱۰، ۱۲) اگرچه فلوواستاتین و پراواستاتین کمترین تداخلات دارویی را با CNI ها دارند اما به علت عدم دسترسی در بازار دارویی کنونی کشور، توصیه می شود درمان با آتورواستاتین با دوز ۱۰ میلی گرم روزانه شروع شود. می توان با احتیاط دوز را تا حداکثر ۲۰ میلی گرم در روز در کنار سیکلوسپورین و ۴۰ میلی گرم در کنار تاکرولیموس افزایش داد که در این صورت بیمار باید به صورت بالینی و آزمایشگاهی از نظر علائم مربوط به سمیت عضلانی استاتین ها پایش گردد. از تمایب به تنهایی یا به همراه استاتین ها در بیماران پیوند کبد مورد مطالعه قرار گرفته و اثرات سودمندی در کاهش سطح LDL^{۹۲} نشان داده است. شایان ذکر است که کلستیرامین می تواند سطح تری گلیسیرید را افزایش دهد و جذب داروها از جمله CNI را به طور قابل توجهی کاهش دهد، بنابراین استفاده از این دارو در این بیماران پیشنهاد نمیشود. نیکوتینیک اسید می تواند تحمل گلوکز را کاهش داده، سطح اسید اوریک را افزایش دهد و در برخی بیماران منجر به نفرس علامت دار شود، به همین دلیل مصرف نیکوتینیک اسید نیز در این بیماران پیشنهاد نمی شود. در بیمارانی که دچار هایپرتری گلیسیریدمی (TG^{۹۳} کمتر از ۵۰۰ mg/dl) هستند، اصلاح سبک زندگی و نیز درمان با استاتین ها معمولاً کفایت میکند. در شرایط TG بیش از ۵۰۰ mg/dl، امگا ۳ با دوز ۱ گرم دو بار در روز (حداکثر دوز ۴ گرم در روز) میتواند کمک کننده باشد. در صورت عدم دریافت پاسخ درمانی مناسب علیرغم موارد گفته شده، فیبرات ها میتوانند مدنظر قرار گیرند. هدف پیشنهادی برای LDL در این بیماران معمولاً کمتر از ۱۰۰ mg/dl و TG کمتر از ۲۵۰ mg/dl در نظر گرفته میشود ولی بر حسب ریسک قلبی عروقی بیماران باید تنظیم شود. (۵۹، ۱۳۳)

دیابت

هایپرگلیسمی در اوایل پیوند بسیار شایع است و می تواند به دلیل داروهای ایمنوساپرسیو (به ویژه درمان رد پیوند)، عفونت ها و سایر شرایط بحرانی رخ دهد. عوامل خطر برای بروز دیابت بعد از پیوند شامل هایپرگلیسمی پس از پیوند، سن، سابقه خانوادگی

^{۹۲} Low-Density Lipoprotein Cholesterol

^{۹۳} Triglycerides

دیابت، داروهای ایمونوساپرسیو (کورتیکواستروئید و CNI، mTORi)، سندرم متابولیک قبل یا پس از پیوند، پلی مورفیسم های ژنتیکی و استئاتوز کبد اهداکننده هستند. همچنین به نظر می رسد که این خطر در بیمارانی که برای HCV پیوند شده اند، افزایش می یابد. ابتلا به دیابت تاثیر نامطلوبی بر بقا در سال اول پس از پیوند ندارد، اما با کاهش بقا پس از ۵ تا ۱۰ سال همراه است. دیابت حوادث قلبی عروقی بعد پیوند را افزایش میدهد که از عوامل مهم مرگ و میر این بیماران است. تمام بیماران باید در ماه ۳، ۶، ۱ و پس از آن سالانه، FBS^{۹۴} و HgbA1C را اندازه بگیرند. مقدار هدف HgbA1C در این بیماران زیر ۷٪ است. علاوه بر این، غربالگری بیماران از نظر رتینوپاتی و پروتئینوری باید سالانه انجام شود. درمان دیابت پس از پیوند شامل محدود کردن کالری دریافتی، کاهش وزن و شروع داروهای کنترل کننده دیابت است. در دوره بلافاصله بعد از عمل، معمولا انسولین جهت کنترل قند خون مورد استفاده قرار میگیرد. تعدیل رژیم ایمونوساپرسیو، از جمله کاهش یا توقف کورتیکواستروئیدها ممکن است مفید باشد. (جدول شماره ۱۰) با توجه به کاهش کورتیکواستروئیدها در طی ماه اول پس از پیوند، ممکن است قند خون بیمار با اصلاح سبک زندگی با یا بدون داروهای خوراکی کاهش قند خون اصلاح شود. درمان دارویی دیابت توسط انسولین، متفورمین، سولفونیل اوره، پیوگلیتازون، لیراگلو تاید، رپاگلیناید، امپاگلیفلوزین، لیناگلیپتین و سیتاگلیپتین باید مطابق دستورالعمل های استاندارد کنترل دیابت در بیماران غیر پیوندی باشد. توجه شود مصرف همزمان سیکلوسپورین و سولفونیل اوره میتواند سبب افزایش سطح خونی سیکلوسپورین شود و نیاز به پایش سطح دارو وجود دارد. در نهایت، تغییر از تاکرولیموس به سیکلوسپورین در بیماران مبتلا به دیابت غیر قابل کنترل پس از پیوند کبد نیز میتواند مدنظر قرار گیرد. (۱، ۱۰، ۱۳۴)

فشار خون بالا

تقریبا ۶۵ تا ۷۰ درصد از گیرندگان پیوند کبد به دنبال پیوند دچار فشار خون بالا می شوند. علاوه بر این، برخی از بیماران الگوهای طبیعی فشار خون شبانه روزی را از دست می دهند و به افزایش فشار خون شبانه مبتلا می شوند. این عارضه اغلب به دلیل داروهای ایمونوساپرسیو به ویژه CNI، کورتیکواستروئیدها و نیز mTORi رخ میدهد و سبب افزایش بیماری های قلبی عروقی، بیماری مزمن کلیه و مرگ و میر پس از پیوند کبد می شود. با توجه به شیوع بالای پرفشاری خون بعد از پیوند کبد، پیشنهاد می شود طی ماه اول بعد از پیوند، فشار خون در حال استراحت به صورت روزانه توسط خود بیمار اندازه گیری شود. پس از آن تا ۶ ماه اول، فشار خون به صورت هفتگی توسط خود بیمار و ماهیانه در مراکز بهداشتی ارزیابی شود. در بیماران بدون فشار خون بالا پس از ۶ ماه، نظارت بر فشار خون باید هر ۶ ماه یکبار در مراکز بهداشتی انجام شود. هدف فشار خون بعد از پیوند کبد کمتر از ۱۳۰/۸۰ mmHg است. ترکیبی از اصلاحات در شیوه زندگی و به حداقل رساندن ایمونوساپرسیوها به ویژه کورتیکواستروئیدها و CNI ها، عوامل اصلاح پذیر مهم در پرفشاری خونی پس از پیوند هستند. (جدول شماره ۱۰) علاوه بر اصلاح سبک زندگی (شامل محدودیت سدیم، کاهش وزن و ورزش)، برحسب بیماری های زمینه ای هر فرد داروی مناسب جهت کنترل فشار خون باید انتخاب شود. (۱، ۱۰) برای دارودرمانی پرفشاری خون در بیماران پیوندی، مهارکننده های کانال کلسیمی (CCB)^{۹۵} دی هیدروپیریدینی (نیفدیپین آهسته رهش و آملودیپین) به دلیل مهار انقباض عروق کلیوی CNI ارجح هستند. توجه شود که CCB غیر دی هیدروپیریدینی (دیلتiazم و وراپامیل) به دلیل تداخلات دارویی بیشتر که فراهمی زیستی سطوح CNI را افزایش می دهد، پیشنهاد نمی شوند. ACEI ها و ARB ها به عنوان خط اول درمان در بیماران پیوند کبد دچار CKD (با یا

^{۹۴} Fasting Blood Sugar

^{۹۵} Calcium Channel Blocker

بدون پروتئینوری) و دیابت هستند. بتا بلاکرهاى غيراختصاصى، خط دوم درمان پرفشارى خونى هستند که هرچند پایه فیزیولوژیک مشابه CCB ندارند ولی به اندازه این داروها در کنترل فشار خون بیماران پیوند کبد موثر هستند. دیورتیک های تیازیدی و لوپ دیورتیک میتوانند برای رفع احتباس مایع ناشی از CNI و mTORi در بیماران پیوند کبد استفاده شوند. توجه شود که دیورتیک ها در مصرف همزمان با CNI و یا mTORi ها به دلیل اختلالات الکترولیتی احتمالی نیاز به پایش الکترولیت ها دارند. در موارد افزایش فشارخون مقاوم به درمان، وازودیلاتورهای مستقیم عمل کننده مانند هیدرالازین و ماینوکسیدیل گزینه‌ی مناسبی هستند. در طی درمان با این داروها در صورت نبود منع مصرف، استفاده همزمان از بتابلاکر و دیورتیک، پیشنهاد می‌گردد. (۱)

چاقی

تقریباً ۳۰ - ۷۰٪ از دریافت کنندگان پیوند کبد دچار چاقی یا اضافه وزن، به ویژه در دو سال اول بعد از پیوند می شوند. بیماران بالای ۵۰ سال و با سابقه چاقی قبل از پیوند در خطر بیشتری برای چاقی قرار دارند. علل اصلی افزایش وزن پس از پیوند شامل استروئیدها، بهبود اشتها به دلیل بهبود بیماری مزمن (سیروز) و رفع حالت کاتابولیک سیروز است. هدف از کاهش وزن در این بیماران $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ است. ورزش و اصلاحات تغذیه ای، به عنوان مثال ۳۰ دقیقه پیاده روی سریع روزانه و رژیم غذایی کم کالری (۵۰۰ کیلو کالری کمتر از نیاز) با هدف کاهش ۰/۵ تا ۱ کیلوگرم در هفته، مهم ترین عوامل مدیریت افزایش وزن بعد از پیوند کبد هستند. همچنین به حداقل رساندن مصرف CNI ها و کورتیکواستروئیدها و نیز تغییر سیکلوسپورین به تاکرولیموس از بروز چاقی جلوگیری میکند. کاهش وزن با مداخلات جراحی برای بیماران بسیار چاقی که به موارد فوق پاسخ ندهند، میتواند در نظر گرفته شود. از بین متدهای جراحی، گاسترکتومی اسلیو برای بیماران کاندید پیوند کبد و یا پس از پیوند، ارجح است. (۱، ۱۰، ۵۹، ۱۳۴)

بیماری های قلبی عروقی

به دلیل نرخ بالای شیوع فشار خون بالا، دیابت، چاقی و دیس لیپیدمی پس از پیوند کبد، بیماری عروق کرونر قلب نیز در این بیماران شایع است. گیرندگان پیوند کبد در مقایسه با بیماران غیر پیوندی با سن و جنس یکسان در معرض خطر بیشتری برای مرگ و میر ناشی از حوادث قلبی عروقی و ایسکمیک هستند. ریسک فاکتورهای مرتبط با حوادث قلبی عروقی شامل سن بالا هنگام پیوند، جنس مذکر، دیابت و فشار خون بالا پس از پیوند، سابقه بیماری عروق کرونر، سابقه NASH، و استفاده از مایکوفنولات هستند. مانند تمام بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی، اصلاح عوامل خطر برای درمان ضروری است. بنابراین پیشگیری و درمان چاقی، دیس لیپیدمی، دیابت و فشار خون در اولویت هستند. (۵۹)

عوارض متابولیک استخوانی

عوارض متابولیک استخوان از عوارض مهم گیرندگان پیوند کبد است. به دلیل اهمیت این موضوع، تراکم مواد معدنی استخوان ($BMD^{۹۶}$) باید قبل از پیوند و سپس سالانه انجام شود. (۵۹) تقریباً تمام گیرندگان پیوند کبد، بدون در نظر گرفتن BMD قبل از پیوند، در بازه ۶ ماه اول بعد از پیوند دچار کاهش BMD می شوند که احتمالاً به علت اثرات کورتیکواستروئیدها و CNI ها است. سایر ریسک فاکتورها شامل بی حرکتی، هیپوگنادیسم و برخی بیماری های مزمن کبدی مثل PSC یا AIH تحت درمان

^{۹۶} Bone Mineral Density

با کورتیکواستروئید و بیماری کبدی مرتبط با الکل می باشد. (۱۲, ۵۹, ۱۳۵) اغلب شکستگی ها طی ۶ ماه اول بعد پیوند رخ میدهد و ستون فقرات را درگیر می کند. معمولاً بعد از ۶ تا ۱۲ ماه با کاهش ایمونوساپرسیوها و عملکرد طبیعی بافت پیوندی، متابولیسم استخوان بهبود می یابد و در بیماران مبتلا به پوکی استخوان، در سالهای بعدی افزایش توده استخوانی و کاهش تدریجی میزان بروز شکستگی رخ میدهد. (۱۰) طبق برخی منابع بایستی تمامی بیماران کاندید پیوند، از نظر تراکم مواد معدنی لگن و ستون فقرات، رادیوگرافی ستون فقرات یا آنالیز شکستگی مهره ها توسط ^{99m}Tc -MDP و ^{99m}Tc -MDP و ویتامین دی و هورمون پاراتیروئید سرمی (PTH)^{۹۸} بررسی شوند. (۱۳۶, ۱۳۷)

توصیه های عمومی

- بدون توجه به BMD قبل از پیوند، جهت جلوگیری از اوستئوپروز و درمان آن راهکارهای زیر پیشنهاد می شود: (۱۳۷)
- اصلاح سبک زندگی: بعد از پیوند بیمار در اسرع وقت شروع به حرکت کنند. مصرف الکل و سیگار را قطع نمایند. از افتادن و زمین خوردن جلوگیری شود.
 - اصلاح رژیم ایمونوساپرسیو: دوز کورتیکواستروئید بیمار تا حد امکان کاهش یابد.
 - تغذیه و مکمل مناسب: از قبل پیوند، بیماران باید روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم کلسیم (از منابع غذایی و مکمل ها) و ۸۰۰ واحد ویتامین دی دریافت کنند. در صورتی که بیمار کمبود ویتامین دی داشته باشد (سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی لیتر)، این کمبود توسط دوزهای بالاتر ویتامین د جبران شود. توجه شود که کلسیم و ویتامین د، به تنهایی و در ترکیب، از کاهش تراکم استخوان ناشی از پیوند جلوگیری نمی کند ولی اطمینان از دریافت کافی آن ها قبل شروع داروهای بیس فسفونات لازم است.
 - ورزش استقامتی منظم: ۳۰ دقیقه ورزش استقامتی حداقل سه روز در هفته انجام شود.
 - در صورت وجود هایپرپاراتیروئیدیسم، درمان مناسب انجام شود.

دارودرمانی

پیشگیری از اوستئوپروز

بیس فسفونات ها به عنوان گزینه انتخابی پیشگیری اوستئوپروز مرتبط با پیوند در نظر گرفته می شوند. در صورت وجود منع مصرف یا عدم تحمل بیس فسفونات ها، کلسیتریول یا استرادیول/پروژسترون (در زنان مبتلا به هیپوگنادیسم) به عنوان جایگزین های پیشگیری از پوکی استخوان مرتبط با پیوند هستند. دنوزومب و تری پاراتاید مطالعات محدودی در بیماران پیوندی دارند ولی در صورت عدم امکان تجویز بیس فسفونات ها می توانند به عنوان انتخاب فرعی باشند.

کاندیدهای درمان پیشگیرانه:

- با توجه به ریسک بالای مشکلات استخوانی بلافاصله بعد از پیوند، برخی منابع توصیه می کنند که تمام بیماران پیوند کبد، بدون توجه به تراکم استخوانی قبل از پیوند، پس از بهبود وضعیت کلیوی به مدت یک سال بیس فسفونات دریافت کنند و پس یک سال در مورد ادامه یا قطع دارو ارزیابی شوند. طول درمان پیشگیرانه باید بر اساس ریسک فاکتورهای بیمار مانند توانایی قطع کورتیکواستروئیدها، وجود سایر عوامل خطر ساز برای کاهش تراکم استخوانی یا شکستگی و اندازه گیری BMD

^{۹۷} Bone Density Scanning, Dual-Energy X-Ray Absorptiometry

^{۹۸} Parathyroid Hormone

باشد. اگر BMD در طول سال اول پایدار باشد و کورتیکواستروئید به طور کامل قطع شده یا به دوز کمتر از ۵ میلی گرم در روز کاهش یافته باشد، معمولاً درمان دارویی قطع می شود. در بیمارانی که درمان با کورتیکواستروئید را قطع میکنند، اندازه گیری BMD به مدت دو سال پس از پیوند به صورت سالانه و سپس با تواتر کمتر (هر دو تا سه سال) پیشنهاد می شود. در بیمارانی که نیاز به ادامه درمان با کورتیکواستروئید دارند (مثلاً پردنیزون ۵ میلی گرم در روز) یا در بیمارانی که BMD $T\text{-score} \leq -2/5$ دارند، باید ادامه مصرف بیس فسفونات‌ها را با اندازه گیری BMD هر یک تا دو سال در نظر گرفت.

- یک رویکرد جایگزین پیشنهاد شده توسط برخی منابع، اختصاصی کردن درمان پیشگیرانه برای بیماران با ریسک فاکتورهای شکستگی مثل سن برابر یا بزرگتر از ۶۵ سال، وجود شکستگی قبلی و یا $T\text{-score} \leq -1/5$ است. توجه شود تعیین بهترین کاندیدها برای درمان پیشگیرانه با بیس فسفونات دشوار است و شواهد کمتری برای حمایت از این رویکرد وجود دارد. (۱۳۷)

درمان پوکی استخوان

در صورت بروز شکستگی یا تشخیص اوستئوپروز قبل از پیوند و یا بعد از پیوند، در بیمارانی که برای پیشگیری دارو دریافت نمی کردند، انتخاب اول برای درمان، بیس فسفونات‌ها هستند. دنوزومب و تری‌پاراتاید مطالعات محدودی در بیماران پیوندی دارند ولی در صورت عدم امکان تجویز بیس فسفونات‌ها می‌توانند به عنوان انتخاب فرعی باشند. (۱۳۷)

نکات مربوط به دارو های پیشگیری و درمان اوستئوپروز

بیس فسفونات‌ها

بیس فسفونات‌ها به عنوان گزینه انتخابی پیشگیری و درمان اوستئوپروز مرتبط با پیوند در نظر گرفته می شوند. قبل از شروع بیس فسفونات‌ها بیمار باید از نظر عملکرد کلیوی، سطح سرمی کلسیم، فسفر و ویتامین دی بررسی شود. ۱ و ۳ ماه بعد از شروع پیشگیری نیز این فاکتورها مجدداً بررسی شوند. معمولاً آلدروونات خوراکی در این بیماران با دوز ۷۰ میلی گرم هفتگی تجویز می‌شود. توجه شود آلدروونات با دوز ۳۵ میلی گرم هفتگی برای پیشگیری از اوستئوپروز در برخی شرایط کاربرد دارد ولی درمورد کارایی این دوز برای پیشگیری از اوستئوپروز در بیماران پیوندی اتفاق نظر وجود ندارد. مهمترین عارضه‌ی جانبی این دارو ایجاد التهاب و زخم در مری است. برای پیشگیری از بروز این عوارض توصیه می‌شود دارو همراه با مقدار کافی آب استفاده شود، قبل از خواب مصرف نشود و تا ۳۰ دقیقه بعد از مصرف بیمار دراز نکشد. همچنین به منظور افزایش جذب دارو توصیه می‌شود این دارو حداقل نیم ساعت قبل از اولین وعده ی غذایی (معمولاً صبحانه) مصرف شود. در صورت نیاز به ادامه درمان، ۵ سال پس از شروع مصرف بیس فسفونات‌ها مجدداً ارزیابی صورت گیرد. در صورتی که بیمار همچنان از نظر ریسک شکستگی متوسط به بالا (از جمله دریافت پردنیزولون خوراکی به میزان ۵ میلی گرم یا بیشتر روزانه) باشد، درمان با بیس فسفونات خوراکی می‌تواند تا ۱۰ سال ادامه یابد. جهت بررسی بیمار از نظر عدم امکان مصرف بیس فسفونات خوراکی و بررسی تجویز سایر داروها، با تیم فارماکوتراپی مشورت صورت گیرد. (۱۳۸، ۱۳۹)

مصرف در خانم‌های غیر یائسه: به دلیل اطلاعات ناکافی در مورد احتمال آسیب به جنین در خانم‌هایی که در حین مصرف دارو یا مدت کوتاهی پس از قطع بیس فسفونات‌ها باردار می شوند، این داروها باید با احتیاط در خانم‌های غیر یائسه استفاده شوند.

مصرف در بیماران کلیوی: تجویز بیس فسفونات‌ها در کلیرانس کراتینین کمتر از 30 ml/min (برای رزیدرونیت و آلدروونات) تا 35 ml/min (برای زولندرونیک اسید) به دلیل تجمع در بدن و افزایش ریسک سمیت کلیوی توصیه نمی‌شود. (۱۴۰) اما با توجه به هزینه‌ی کمتر و دسترسی راحت‌تر، در صورت اطمینان از عدم وجود اختلالات استخوانی آدینامیک، رزیدرونیت با دوز ۳۵ میلی گرم یک هفته درمیان (۵۰ درصد دوز نرمال) می‌تواند تجویز شود. در این شرایط طول مدت مصرف بیس فسفونات‌ها

نباید بیش از ۳ سال باشد. در صورت وجود شواهد اختلالات استخوانی آدینامیک باید از تجویز داروها خودداری شود. درمان در این شرایط شامل اصلاح ریسک فاکتورها مانند اصلاح هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه، عدم سرکوب بیش از حد هورمون پاراتیروئید، اصلاح ویتامین دی و غیره است. در بیماران با کلیرانس کراتینین کمتر از ۱۵ ml/min درمان فقط در بیماران با ریسک شکستگی بالا و در صورت عدم وجود شواهد اختلالات استخوانی آدینامیک انجام می‌شود. دارو می‌تواند رزیدرونات با دوز کاهش یافته یا دنوزومب (حتی در بیماران دیالیزی) باشد. (۱۴۱)

کلستریول

کلستریول در پیشگیری از اوستئوپوروز پس از پیوند موثر است و با دوز معمول ۰/۲۵ میکروگرم دو بار در روز استفاده میشود. سطح کلسیم سرم باید به عنوان بخشی از آزمایشات بیوشیمی پس از پیوند کنترل شود. در صورت بروز هایپرکلسمی، مصرف مکمل های کلسیم باید قطع شود. اگر هایپرکلسمی ادامه یابد، دوز کلستریول را می‌توان به ۰/۲۵ میکروگرم یک بار در روز کاهش داد و اگر هایپرکلسمی همچنان ادامه داشت، کلستریول باید قطع شود. (۱۳۷)

جایگزینی هورمونی استرادیول/پروژسترون

بسیاری از آقایان و خانم های قبل از یائسگی که تحت پیوند قرار می‌گیرند، دچار هیپوگنادیسم موقتی می‌شوند که اغلب مربوط به اثرات کورتیکواستروئیدها و بیماری مزمن است. یک روش جایگزین برای پیشگیری اوستئوپوروز پس از پیوند در خانم های هیپوگنادال غیر یائسه جایگزینی هورمونی است. توجه شود که به دلیل افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه، سکتة مغزی، ترومبواMBOLی و بیماری عروق کرونر خط اول برای اوستئوپوروز خانم های یائسه نیست. آقایان مبتلا به هیپوگنادیسم علامت دار باید تحت درمان جایگزینی تستوسترون (در صورت عدم منع مصرف) قرار گیرند. آقایان و خانم های هیپوگنادال که در معرض خطر بالای شکستگی هستند ممکن است به درمان دارویی اضافی نیاز داشته باشند. (۱۳۷) در صورت استفاده از داروهای هورمونی، سطح خونی CNI/mTORi پایش گردد.

دنوزومب

این دارو با دوز ۶۰ میلی گرم هر ۶ ماه یکبار به صورت تزریق زیرجلدی، برای درمان اوستئوپوروز پس از یائسگی تایید شده است. اثر دارو در درمان اوستئوپوروز بعد پیوند کبد (هرچند با شواهد کم) ارزیابی شده است اما مطالعه ای در مورد دنوزومب برای پیشگیری از اوستئوپوروز در طی اولین سال پس از پیوند کبد گزارش نشده است. قبل از شروع این دارو باید الکترولیت‌های سرمی از جمله فسفر، کلسیم و منیزیم بررسی شوند و هایپوکلسمی در صورت وجود اصلاح گردد. در طی هفته‌ی اول بعد از درمان و بعد از آن به صورت دوره‌ای نیز الکترولیت‌ها باید پایش شوند. مزیت دنوزومب این است که در کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ ml/min بدون نیاز به تنظیم دوز (با پایش دقیق تر سطح کلسیم) قابلیت استفاده دارد. در صورت نیاز، این دارو به مدت ۵ تا ۱۰ سال میتواند مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به احتمال عود اوستئوپوروز بعد از قطع دنوزومب، درمان باید با داروی دیگری مانند بیس فسفونات خوراکی ادامه یابد. (۱۳۷، ۱۳۹)

تری پاراتاید

دوز معمول دارو ۲۰ میکروگرم (معادل ۸ واحد) به صورت تزریق زیرجلدی روزانه است. اگرچه هورمون پاراتیروئید نوترکیب انسانی (PTH، تری پاراتاید) BMD را در بیماران مبتلا به اوستئوپوروز ناشی از کورتیکواستروئیدها بهبود می‌بخشد، مطالعات

کمی (فقط در پیوند کلیه) در مورد پیشگیری و یا درمان اوستئوپروز پس از پیوند وجود دارد. به دلیل هزینه‌ی بالا و نیاز به تزریق روزانه تری‌پاراتاید انتخاب اول برای پیشگیری یا درمان اوستئوپروز نیست و معمولاً برای بیمارانی که به داروهای دیگر پاسخ نداده‌اند یا امکان دریافت ندارند و یا اوستئوپروزهای شدید تجویز می‌شود. در صورت انتخاب تری‌پاراتاید، قبل از تجویز کلسیم و ویتامین دی پایش شده و اصلاح شوند. در بیماران با سابقه‌ی سنگ‌های کلیوی کلسیمی، کلسیم ادراری در طی درمان پایش شود. حداکثر طول مدت مصرف دارو ۲ سال می‌باشد و با توجه به از بین رفتن سریع اثرات دارو بعد از قطع، بهتر است درمان با داروی دیگری مانند بیس فسفونات خوراکی ادامه یابد. (۱۳۷، ۱۳۹)

زخم‌های گوارشی

مصرف کورتیکواستروئیدها و عمل جراحی از ریسک فاکتورهای بروز زخم‌های گوارشی و خونریزی‌های گوارشی هستند. به همین دلیل تجویز مهارکننده‌های هیستامین (H2 بلاکرها)^{۹۹} یا مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI)^{۱۰۰} بعد از پیوند تا زمانی که دوز پردنیزولون خوراکی بیش از ۲۰ میلی‌گرم در روز است یا سایر ریسک فاکتورهای زخم‌های گوارشی وجود دارند نیاز است. (۱۴۲) در چند روز اول بعد از پیوند و در شرایط دریافت متیل‌پردنیزولون تزریقی، استفاده از PPI بلا مانع است، اما بعد از تبدیل متیل‌پردنیزولون تزریقی به پردنیزولون خوراکی، با توجه به عدم تفاوت در اثربخشی PPI در مقایسه با H2 بلاکرها در اکثر بیماران و همچنین عوارض کلیوی، اختلالات الکترولیتی و تداخلات دارویی بیشتر با PPI و هزینه بالاتر آن‌ها (۱۴۳)، انتخاب اول برای پیشگیری از زخم‌های گوارشی در بیماران پیوندی، H2 بلاکرها مانند فاموتیدین است. فاموتیدین با دوز ۲۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۱۲ ساعت تجویز می‌شود. در بیماران با کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه، دوز دارو به ۲۰ میلی‌گرم یک بار در روز کاهش پیدا می‌کند. در افرادی که اندیکاسیون‌های دیگری برای دریافت PPI دارند، مانند بیمارانی که در حال دریافت همزمان آسپیرین با یک ضدپلاکت دیگر (مانند کلوپیدوگرل) یا یک آنتی‌کوآگولانت هستند، می‌توان از PPI برای پیشگیری از زخم‌های گوارشی استفاده کرد. امپرازول و پنتوپرازول با دوز ۲۰ میلی‌گرم در روز می‌تواند تجویز گردد. (۱۴۴)

PPI ها با مایکوفنولات موفتیل تداخل دارند و سبب کاهش غلظت متابولیت فعال آن یعنی مایکوفنولیک اسید می‌شوند. این تداخل با مایکوفنولات سدیم گزارش نشده است. (۱۴۵) همچنین بعضی از داروهای این خانواده می‌توانند سطوح خونی CNI را افزایش دهند. توجه شود که در مورد این تداخل اتفاق نظر وجود ندارد. پنتوپرازول و رابپرازول نسبت به امپرازول تداخل کمتری با CNI ولی هزینه‌ی بالاتری دارد. (۱۴۶) بهتر است سطوح خونی داروهای ایمونوساپرسیو بیمار در حضور امپرازول یا لانسوپرازول اندازه‌گیری و بر اساس آن تنظیم دوز گردند.

^{۹۹} H₂ Blocker

^{۱۰۰} Proton Pump Inhibitors

مشکلات خونی بعد پیوند

عوارض هماتولوژیک از جمله نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و آنمی در ۳۸ - ۶۳٪ از بیماران پس از پیوند به ویژه در ۱۰۰ روز اول پس از جراحی رخ می دهد. بسته به نوع رژیم ایمنوساپرسیو، عملکرد مغز استخوان و همچنین عفونت های احتمالی، انواع مختلف سیتوپنی ممکن است رخ دهد که بر کیفیت زندگی و بقای بیماران تاثیر می گذارد. شایان ذکر است که اگرچه عوارض خونی ناشی از دارو شایع است، اما علت دارویی تنها در صورت رد سایر علل موجود میتواند مدنظر قرار گیرد.

لکوپنی و نوتروپنی

لکوپنی به صورت کاهش تعداد گلبول های سفید خون به کمتر از $3000 / \mu L$ یا کمتر از پایین تر محدوده نرمال گزارش شده توسط آزمایشگاه (LLN^{۱۱۱}) تعریف می شود. نوتروپنی به کاهش مطلق نوتروفیل (ANC) به کمتر از $500 / \mu L$ یا LLN گفته می شود. گرید بندی لکوپنی و نوتروپنی در جدول شماره ۳۰ بیان شده است.

لکوپنی و یا نوتروپنی ممکن است گیرندگان پیوند را مستعد ابتلا به عفونت ها و به دنبال آن نیاز به کاهش دوز یا قطع داروهای ایمنوساپرسیو نماید و خطر رد پیوند را افزایش می دهند. بنابراین، تشخیص زودهنگام لکوپنی و یا نوتروپنی و اقدامات درمانی مناسب، پیامد پیوند و بقای بیماران را بهبود می بخشد. علل متعددی ممکن است منجر به لکوپنی و یا نوتروپنی بعد از پیوند کبد شود، لکوپنی یا لکوسیتوز ممکن است نشانگر سپسیس باشد که نیاز به تشخیص و درمان فوری دارد. از علل دیگر لکوپنی میتوان به کمبودهای تغذیه ای (مانند اسید فولیک، ویتامین B12 و مس)، عفونت ها، بدخیمی ها (مانند بیماری لنفوپرولیفیراتیو پس از پیوند)، و همچنین داروهای ایمنوساپرسیو یا ضد میکروبی اشاره کرد.

داروها عمدتاً با سه مکانیسم سبب لکوپنی و یا نوتروپنی می شوند: ۱. کاهش تولید سلول ها مانند آنتی متابولیت ها، CNI، mTORi، داروهای آنتی CMV. ۲. افزایش تخریب محیطی به عنوان مثال ریتوکسیمب، rATG، آلمتوزومب. ۳. انتقال سلول های در گردش خون به اندوتلیوم عروقی و سایر بافت ها. نحوه مدیریت داروهای این بیماران برحسب شدت نوتروپنی در الگوریتم شماره ۳۸ به تفصیل توضیح داده شده است. (۱۴۷، ۱۴۸)

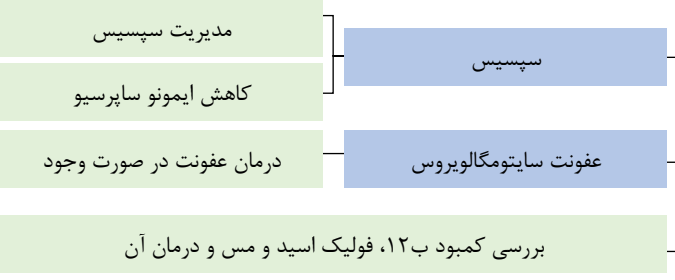
جدول شماره ۳۰: گرید بندی لکوپنی و نوتروپنی		
گرید	نوتروفیل	گلبول سفید
۱	$1500 / \mu L$ -LLN	$3000 / \mu L$ -LLN
۲	$1500 - 1000 / \mu L$	$3000 - 2000 / \mu L$
۳	$1000 - 500 / \mu L$	$2000 - 1000 / \mu L$
۴	کمتر از $500 / \mu L$	کمتر از $1000 / \mu L$

Lower Limit of Normal ^{۱۱۱}

داروهای پیوند

عفونت‌ها

سوء تغذیه



دریافت ریتوکسی مب قبل یا بعد از پیوند — چک روتین WBC و ANC به مدت ۱ تا ۶ ماه بعد دریافت ریتوکسی — تجویز G-CSF در صورت وجود نوتروپنی گرید ۳ و ۴

کاهش دوز تایموجلوبولین در هر جلسه و افزایش تعداد جلسات (عدم تغییر در دوز تجمعی)، در صورت $WBC < 2000$ تایموجلوبولین در آن جلسه تجویز نشود.
کاهش دوز یا قطع آنتی متابولیت‌ها در صورت مصرف همزمان با تایموجلوبولین

طی رژیم القا

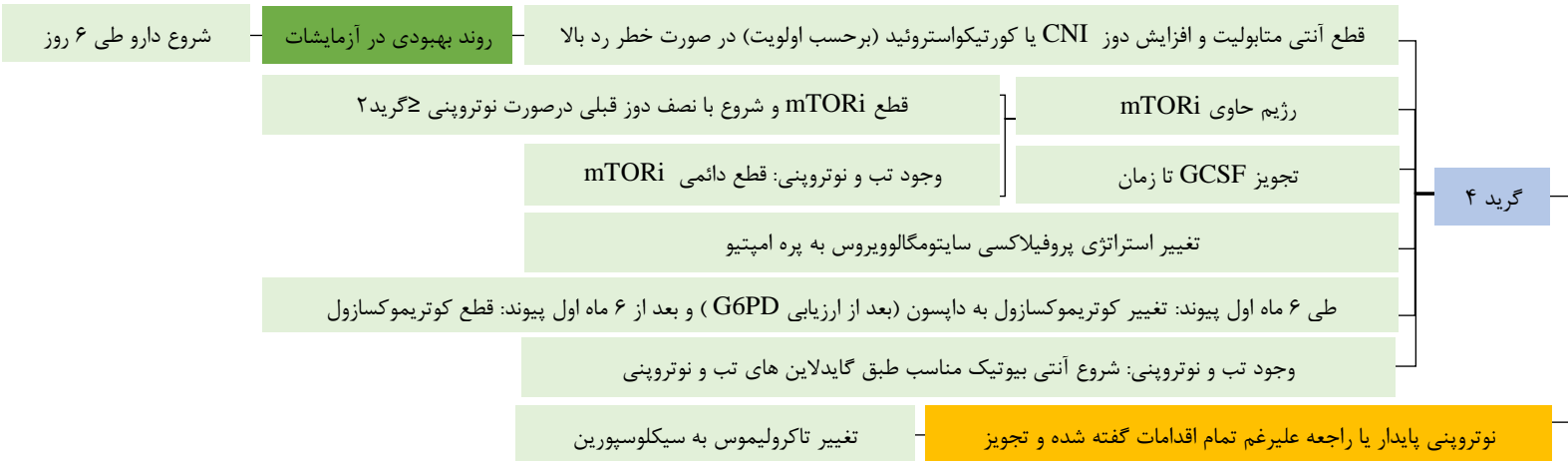
طی ۶ ماه اول پیوند: تغییر کوتریموکسازول به داپسون (بعد از ارزیابی G6PD)
بعد از ۶ ماه اول پیوند: قطع کوتریموکسازول



گرید ۳

گرید ۴

طی درمان نگه دارنده



ترومبوسیتوپنی

ترومبوسیتوپنی به صورت تعداد پلاکت کمتر از $150000/\mu\text{L}$ یا LLN تعریف میشود. گرید بندی ترومبوسیتوپنی در جدول شماره ۳۱ بیان شده است. ترومبوسیتوپنی بعد پیوند به شکل ایزوله و یا در زمینه پان سیتوپنی و میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک (TMA^{۱۲}) رخ می دهد. عللی که برای لکوپنی و نوتروپنی ذکر شد، میتوانند سبب ترومبوسیتوپنی نیز باشند: عفونت ها (مانند CMV، پاروویروس ب ۱۹، SARS-CoV2، و سپسیس)، کمبود فولات و ویتامین B12 و برخی داروها مانند ایمونوساپرسیو ها، آنتی میکروبیال ها و آنتی پلاکت ها. شیوع TMA در بیماران پیوند کبد ۴٪ و میانگین زمان شروع TMA دو هفته گزارش شده است. TMA ممکن است به دلیل برخی داروها (مانند CNi، mTORi، کوتریموکسازول، ریباویرین، اینترفرون، کلپیدوگرل و سیمواستاتین)، رد پیوند وابسته به آنتی بادی و برخی عفونت های ویروسی (مانند CMV، HCV مزمن و پاروویروس ب ۱۹) باشد. لازم به ذکر است که ترومبوسیتوپنی به عنوان پیامد اختلال عملکرد کبدی نیز در نظر گرفته می شود، بنابراین تعداد پلاکت ها ممکن است در زمان بلافاصله پس از پیوند و نیز در شرایط رد پیوند کبد پایین باشد.

داروها توسط مکانیسم های مختلفی منجر به ترومبوسیتوپنی میشوند که شامل دو گروه عمده هستند: ۱. ترومبوسیتوپنی غیر وابسته به ایمنی که ممکن است ناشی از اختلال در ساخت پلاکت یا تخریب آن باشد مانند CNi، mTORi، آنتی متابولیت ها، داروهای ضد CMV، لینزولید، داپتومایسین، وانکومایسین و آسپرین ۲. ترومبوسیتوپنی با واسطه ایمنی به عنوان مثال، آلمتوزومب، تاکرولیموس، هپارین، کوتریموکسازول، آنتی بیوتیک های بتالاکتام، داپتومایسین، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و اوندانسترون. نحوه مدیریت داروهای این بیماران برحسب علت و شدت ترومبوسیتوپنی در الگوریتم شماره ۳۹ به تفصیل توضیح داده شده است. (۱۴۷)

جدول شماره ۳۱: گرید بندی ترومبوسیتوپنی	
شمارش پلاکت	گرید
$75000/\mu\text{l}$ - LLN	۱
$50000 - 75000/\mu\text{l}$	۲
$25000 - 50000/\mu\text{l}$	۳
کمتر از $25000/\mu\text{l}$	۴





آنمی

کاهش هموگلوبین به زیر ۱۳ g/dl برای مردان و ۱۲ g/dl برای زنان آنمی در نظر گرفته می شود. گیرندگان پیوند ممکن است از قبل پیوند دچار آنمی ناشی از کمبود آهن، فولات، ویتامین B12 و مس باشند. علاوه بر این، در ریسک کم خونی ناشی از خونریزی حین عمل، نمونه گیری مکرر خون و کم خونی ترقیقی هستند. علل دیگر عبارتند از عفونت ها، آنمی بیماری های مزمن، اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند، همولیز با واسطه ایمنی و غیر ایمنی، TMA، کم خونی آپلاستیک و داروها. داروها از طریق مکانیسم های مختلف منجر به انواع مختلفی از کم خونی می شوند: ۱. اغلب داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی مانند rATG، آنتی متابولیت ها، CNI و mTORi و همچنین داروهایی مانند آنتی CMV، کوتریموکسازول، ریباویرین، اینترفرون، ACEi و ARB می توانند با اثر مستقیم بر مغز استخوان و کاهش تولید گلبول های قرمز، باعث آنمی شوند. ۲. برخی داروها مانند آلتوزومب، داپسون، کوتریموکسازول، پریماکین، ریباویرین، CNI، سیرولیموس، اینترفرون آلفا، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، بتالاکتام ها، فلوروکینولون ها و ACEi می توانند سبب آنمی همولیتیک شوند. ۳. آنمی مگالوبلاستیک ممکن است در نتیجه استفاده از آنتی متابولیت ها، کوتریموکسازول، پریماکین، آمینو سالیسیلیک اسید، متفورمین، آلوپورینول، مهارکننده های H2، مهارکننده های پمپ پروتون ایجاد شود. ۴. آنمی آپلاستیک با سولفونامیدها، داپسون، داروهای آنتی CMV، اینترفرون آلفا و ACEi (کاپتوپریل و لیزینوپریل) گزارش شده است. ۵. در نهایت، برخی از داروها مانند داپسون، سولفونامیدها و آمینو سالیسیلیک اسید ممکن است منجر به مت هموگلوبینی شوند. نحوه مدیریت داروهای این بیماران برحسب علت و نوع آنمی در الگوریتم شماره ۴۰ به تفصیل توضیح داده شده است. (۱۴۷)

بلافاصله بعد پیوند

با تاخیر پس از پیوند

علل مختلف

ارزیابی از نظر نیاز به تزریق خون

علل مختلف

ادامه در صفحه بعد

آنمی ترقیقی به دلیل تجویز مایع زیاد

آنمی ناشی از فقر آهن، مس، زینک، ب ۱۲ و فولات قبل از پیوند و یا آنمی ناشی از بیماری های مزمن

از دست دادن خون به علت خونریزی گوارشی یا خونریزی حین عمل

همولیز ناشی از ناسازگاری گروه خونی در حین عمل

سپسیس

در اغلب بیماران: در صورت هموگلوبین $> 7 \text{ g/dL}$ جهت دستیابی به هموگلوبین هدف $7 - 9 \text{ g/dL}$

در بیماران با مشکل قلبی عروقی: در صورت هموگلوبین $> 8 \text{ g/dL}$ جهت دستیابی به هموگلوبین هدف $8 - 10 \text{ g/dL}$

چک سطح آهن، فریتین، TIBC،

فولات، ب ۱۲، زینک و مس

اصلاح کمبود تغذیه ای

رفع علت سوء تغذیه

عفونت های ویروسی شامل سایتومگالوویروس و پاروویروس ب ۱۹

وجود عفونت: درمان با دوز اینداکشن (وال)

CMV

وجود عفونت: ایمونوگلوبولین وریدی

Parvovirus B19 PCR

کاهش سطح اریتروپوئتین به علت نارسایی مزمن کلیه

تجویز ارتروپوئتین در صورت هموگلوبین $> 10 \text{ g/dL}$

بدخیمی ها (شامل PTLD)

بیوپسی مغز استخوان

آنمی همولیتیک اتوایمیون

چک لاکتات دهیدروژناز، هاپتوگلوبین، بیلی روبین، کومبز، رتیکولوسیت

رتیکوسی مب/اکولیزومب

آنمی آپلاستیک

کاهش دوز یا قطع داروهای میلو ساپرسیو، جایگزینی پنتامیدین به جای کوتریموکسازول، درمان حمایتی

تایموگلوبولین اسی یا پیوند مغز استخوان میتواند مد نظر قرار گیرد

داروهای بعد پیوند

آنتی متابولیت ها

کاهش دوز تدریجی مایکوفنولات و یا آزاتیوپرین

در صورت هموگلوبین $> 8 \text{ g/dL}$

(وال) گانسیکلوویر

پروفیلاکسی

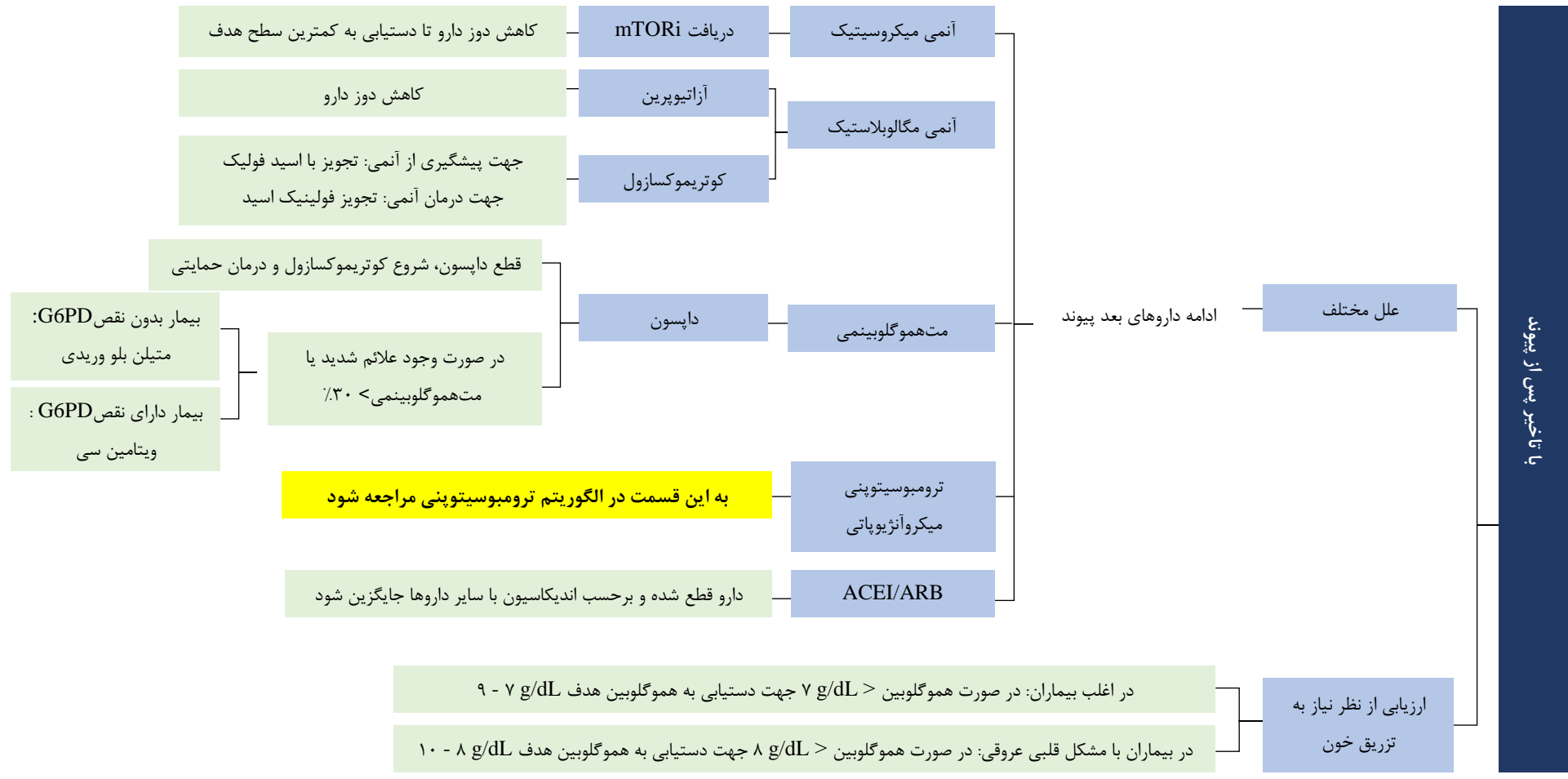
شروع استراتژی پره امپتیو تا دستیابی به هموگلوبین < 8

رژیم درمانی

در صورتی که علت آنمی به دلیل عفونت

سایتومگالوویروس باشد: ادامه (وال) گانسیکلوویر با دوز

اینداکشن و تزریق خون



بدخیمی ها

هم سرطان پوست و هم بدخیمی های غیر پوستی در گیرندگان پیوند کبد نسبت به جمعیت عمومی شایع تر است. میزان بدخیمی جدید شایع پس از پیوند کبد، زمان بروز و ریسک فاکتورهای آن ها به شرح جدول شماره ۳۲ است. (۱۴۹)

جدول شماره ۳۲: بدخیمی های جدید بعد از پیوند کبد			
نوع بدخیمی	میزان بروز	ریسک فاکتور	میانگین زمان تشخیص
سرطان پوست	۰/۹ تا ۳/۲ درصد	مصرف سیگار، سیروز الکلی، سن بالای ۴۰، PSC، جنسیت مرد، مصرف سیکلوسپورین و مواجهه با خورشید	۳۶ تا ۵۰ ماه
اختلال لنفوپرولیفراتیو	۰/۹ تا ۲/۶ درصد	سن بالای ۵۰، سیروز الکلی، مصرف آنتی بادی آنتی لنفوسیت، HCV، درمان رد پیوند با دوز بالای استروئیدها	۲۶ تا ۳۲ ماه
سرطان کولورکتال	۰ تا ۰/۶ درصد	PSC, IBD	۱۶ تا ۵۱ ماه
سرطان سر و گردن	۰/۱ تا ۵ درصد	سرطان اوروفارنژیال با مصرف الکل و سیگار و نیز سیروز الکلی	۳۴ تا ۶۱ ماه
سرطان ریه	۱ تا ۱/۲ درصد	مصرف الکل، مصرف سیگار	۴۲ تا ۵۰ ماه
سرطان سینه	۰/۲ تا ۰/۷ درصد		۴۱ تا ۱۲۴ ماه
سرطان دهانه رحم، رحم یا تخمدان	۰ تا ۱/۵ درصد		۱ تا ۵۹ ماه
سرطان پروستات	۰ تا ۰/۳ درصد		۶ تا ۱۸ ماه
سرطان مثانه یا کلیه	۰ تا ۰/۴ درصد		۲۰ تا ۵۵ ماه

به دلیل نرخ بیشتر بدخیمی بعد از پیوند، غربالگری فشرده تری نسبت به جمعیت عادی توصیه می شود. علاوه بر غربالگری، باید به بیماران آموزش داده شود که از ضدآفتاب با فاکتور حفاظتی بالا استفاده کنند. همچنین افراد سیگاری باید سیگار را (ترجیحا قبل از پیوند) ترک کنند.

غربالگری بیماران پیوند کبد به شرح زیر است: (۵۹، ۸۴)

- معاینه فیزیکی سالانه شامل معاینه اوروفارنکس و معاینه کامل پوستی
- معاینه سالانه رکتوم و آنتی ژن اختصاصی پروستات^{۱۰۳} (PSA) در آقایان بالای ۵۰ سال
- پاپ اسمیر و ماموگرافی سالانه در زنان
- در مورد بررسی هپاتوسلولار کارسینوما اتفاق نظر وجود ندارد. برخی منابع سونوگرافی هر ۶ تا ۱۲ ماه در بیماران با سیروز راجعه بعد پیوند را پیشنهاد میکنند. MRI سالانه و یا سونوگرافی شکم هر ۶ ماه یکبار به همراه اندازه گیری

AFP در بیماران مبتلا به عود هیپاتیت ویروسی که به سمت فیروز یا سیروز پیشرفت می‌کنند، نیز پیشنهاد شده است. غربالگری بعد از پیوند در مورد بیماران مبتلا به هپاتوسلولار کارسینوما در بخش مدیریت بیماری‌های زمینه‌ای بررسی شده است.

- بررسی کنسر کلورکتال توسط کلونوسکوپی با بیوپسی به صورت سالیانه در بیماران مبتلا به PSC و IBD انجام شود. در مورد بررسی این کنسر در سایر افراد اتفاق نظر وجود ندارد. برخی منابع کلونوسکوپی ۳ سال پس از پیوند و سپس هر ۵ سال یکبار را پیشنهاد میکنند و سایر منابع غربالگری مشابه جمعیت معمول را ترجیح میدهند.
- بررسی بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو با معاینه و شرح حال گیری از نظر علائم constitutional و لنفادنوپاتی یا ارگانومگالی به صورت حداقل هر ۳ ماه یکبار در سال اول پیشنهاد میشود. اغلب مراکز بررسی EBV PCR را مطابق الگوریتم شماره ۲۸ در فصل ۴ پیشنهاد میکنند.
- برای بیمارانی که در معرض خطر بالای یکی از سرطان‌های سر، گردن یا مری قرار دارند (به عنوان مثال، بیمارانی که سابقه مصرف سیگار و الکل دارند)، نیاز به ارزیابی دوره‌ای توسط جراح گوش، حلق و بینی و یا آندوسکوپی فوقانی است.

طبق مطالعات ایمونوساپرسیوها در ایجاد بدخیمی‌های بعد پیوند نقش مهمی دارند و تعدیل آن‌ها سبب تغییر پیشرفت برخی بدخیمی‌ها میشود. در این بین mTORi به دلیل خصوصیات انٹی‌نئوپلاستیک، اهمیت ویژه‌ای در جلوگیری و کاهش بدخیمی‌های جدید بعد پیوند (شامل اختلال لنفوپرولیفراتیو، سرطان پوستی غیرملانوما و سرطان‌های خارج کبدی) دارند و استفاده از این رژیم‌ها در این بیماران پیشنهاد میشود. (۱، ۳، ۱۵۰) توجه شود که اورولیموس و سیرولیموس اثرات انٹی‌پرولیفراتیو مشابهی در *in vitro* و *in vivo* نشان داده‌اند ولی به دلیل نیمه عمر پایین تر، اورولیموس بیشتر مورد توجه است. (۱۶) جهت تغییر ایمونوساپرسیو‌ها به الگوریتم‌های شماره ۵ تا ۸ در فصل ۱ مراجعه شود.

بیماری های لنفوپرولیفراتیو بعد پیوند

اختلالات لنفوپرولیفراتیو بعد از پیوند^{۱۰۴} (PTLD) شامل رنج وسیعی از شرایط بالینی است که به دنبال افزایش تولید لنفوسیت ها ایجاد می شوند. ژنوم ویروس اپشتین بار در ۹۵٪ بیماران که در سال اول بعد از پیوند دچار این اختلالات لنفوپرولیفراتیو لنفوسیت B شدند یافت شده است ولی با افزایش فاصله از پیوند، میزان منفی بودن ژنوم ویروس اپشتین بار در بیماران دچار این اختلال بیشتر شده است. ریسک فاکتورهای PTLD در باکس شماره ۸ لیست شده است.

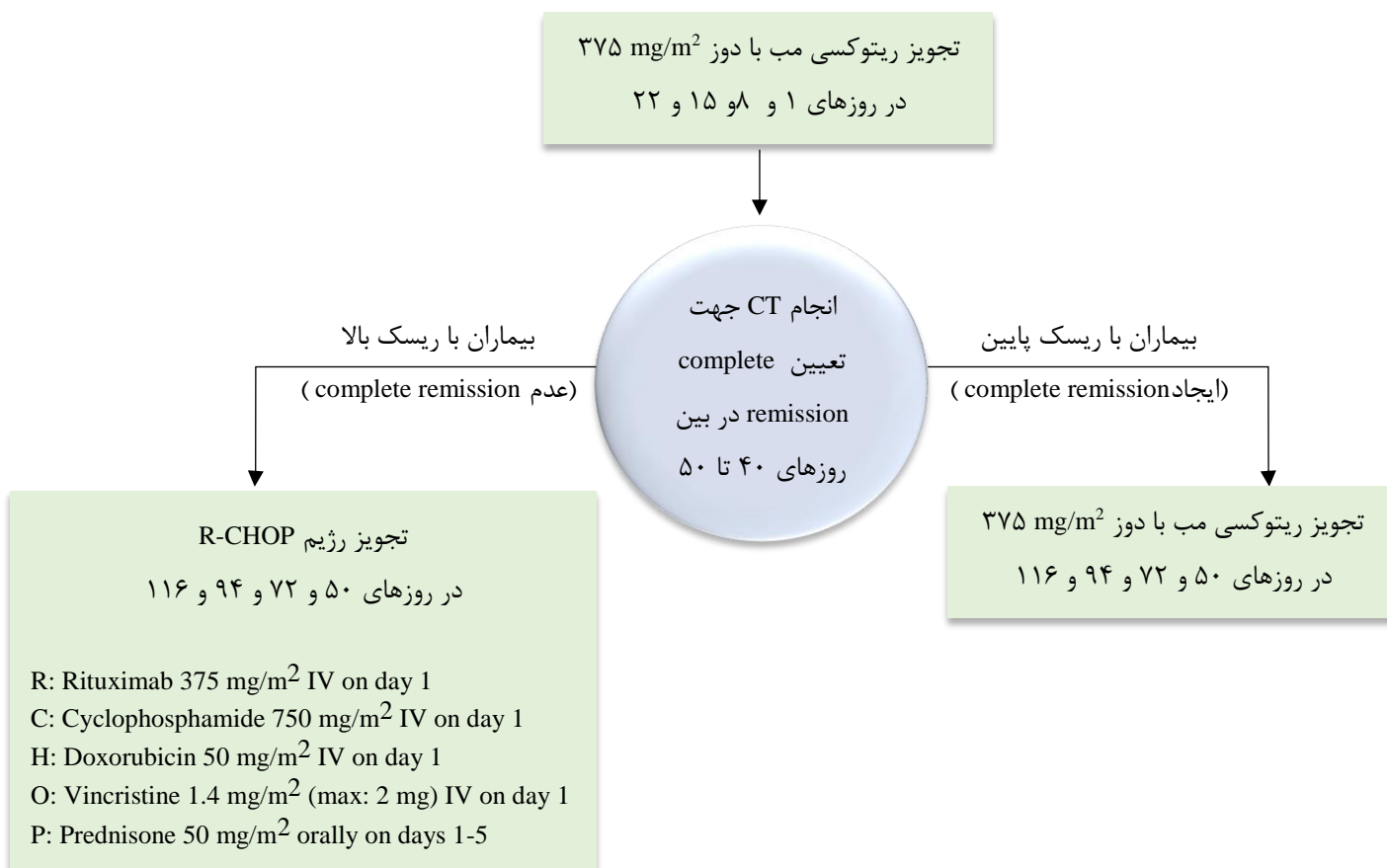
باکس شماره ۸: ریسک فاکتورهای بروز PTLD	
PTLD زود هنگام	
• عفونت اولیه اپشتین بار	
• نوع پیوند (روده < ریه < قلب < کبد < پانکراس < کلیه)	
• آنتی لنفوسیت پلی کلونال آنتی بادی (با دوز بالا)	
• سنین پایین (نوزادان و کودکان)	
PTLD دیر هنگام	
• ایمونوساپشن طولانی مدت	
• نوع ارگان پیوندی	
• سن بالا (بزرگسالان)	
در رابطه با ریسک فاکتورهای زیر اتفاق نظر وجود ندارد:	
- وجود عفونت هیپاتیت سی و سایتومگالوویروس	
- عوامل ژنتیکی شامل برخی پلی مورفیسم ها در ژن سایتوکاین ها، HLA و غیره	

استراتژی کلی برای درمان این بیماران شامل موارد زیر است:

- در اغلب بیماری های وابسته به B-cell در صورتی که پیشرفت بیماری بسیار سریع نباشد، کاهش رژیم ایمونوساپرسیو به حداقل مقدار قابل تحمل بیمار (حدوداً ۵۰٪ در پیوند کبد) و یا تغییر رژیم CNI به داروهای mTORi قابل انجام است. توجه شود که این راهکار برای برخی ساب تایپ ها همانند لنفوم هوچکین و بورکیت تایید شده نیست. کاهش رژیم ایمونوساپرسیو بهتر است از CNI شروع شود و سپس آنتی متابولیت ها کاهش یابد. بهتر است استروئید ها در حد نگه دارنده برحسب پروتکل مرکز حفظ شود.
- افزافه کردن داروهای ضد ویروس (مثل گان سیلکلویر وریدی با دوز ۶-۱۰ mg/kg در روز) و نیز ایمونوگلوبولین CMV یا IVIG هم میتواند به عنوان یک انتخاب مدنظر قرار گیرند. در مورد دوز دقیق مورد استفاده از ایمونوگلوبولین اتفاق نظر وجود ندارد ولی مطالعاتی در مورد مصرف ایمونوگلوبولین CMV با دوز ۱۵۰ mg/kg و سپس تکرار این دوز در هفته های ۲، ۴، ۶، ۸ و سپس دوز ۱۰۰ mg/kg در هفته ۱۲ و ۱۶ برای پیشگیری در بیماران پرخطر و با دوزهای بالاتر برای درمان موارد مقاوم وجود دارد. طبق مطالعات، میزان آنتی بادی علیه EBV در IVIG حدوداً دو برابر مقدار موجود در CMV-IVIG است. ☒ توجه شود که داروهای ضد ویروس و یا IVIG درمان کمکی هستند و نباید به عنوان تنها اقدام درمانی (بدون کاهش رژیم ایمونوساپرسیو، ریتوکسی ماب و یا شیمی درمانی)، استفاده شود.

۳. مونوتراپی ریتوکسی ماب در CD20⁺ PTLD که علیرغم کاهش ایمونوساپرشن (± ضد ویروس / IVIG) پیشروی داشته باشد. (الگوریتم شماره ۴۱)
۴. رژیم شیمی درمانی با R-CHOP در بیماران CD20⁺ PTLD که علیرغم مونوتراپی با ریتوکسی ماب پیشروی داشته اند. (الگوریتم شماره ۴۱)
۵. در بیماران CD20⁻ Bcell (شامل plasmablastic, plasma cell myeloma/ plasmacytoma-like PTLD)، T-cell PTLD، لنفوم هوچکین و بورکیت رژیم شیمی درمانی طبق نظر سرویس محترم اونکولوژی برحسب نوع بیماری لنفوپرولیفراتیو و مشابه سایر بیماران اتخاذ شود.
۶. رژیم شیمی درمانی MATRix (methotrexate, cytarabine, thiotepa, rituximab) جهت CNS PTLD طبق نظر سرویس محترم اونکولوژی برحسب نوع بیماری لنفوپرولیفراتیو و مشابه سایر بیماران اتخاذ شود.
- در بیماران مبتلا به PTLD نیازمند به شروع ریتوکسی ماب یا شیمی درمانی، روش های مختلفی برای قطع ایمونوساپرسیوها امتحان شده و جهت تصمیم گیری در این زمینه باید شدت بیماری لنفوپرولیفراتیو و ریسک رد پیوند در بیمار در نظر گرفته شود. همچنین در این شرایط شروع داروهای پروفیلاکسی عفونت مد نظر قرار گیرد. (جدول شماره ۳۳)
- یکی از روش هایی که جهت قطع ایمونوساپرسیوها در حین شیمی درمانی و یا تجویز ریتوکسی ماب پیشنهاد شده است (به جز برای لنفوم فولیکولار)، قطع داروهای CNI و آنتی متابولیت و ادامه پردنیزولون با دوز پایین (۵ میلی گرم روزانه) است. در این روش، پس از اتمام شیمی درمانی، بهتر است mTORi و یا آنتی متابولیت (در صورت عدم تحمل mTORi) شروع شود. استفاده از بار ویروسی به عنوان عامل مانیتور روتین پاسخ به درمان EBV⁺PTLD پیشنهاد نمیشود.

الگوریتم شماره ۴۱: رژیم درمانی CD20⁺ PTLD



جدول شماره ۳۳: رژیم پروفیلاکسی عفونت در بیماران دریافت کننده شیمی درمانی که اندیکاسیون ریتوکسی ماب یا

ریسک نوتروپنی دارند

<ul style="list-style-type: none"> • باکتریایی: نیازی نیست. • ویروسی: نیازی نیست مگر بیمار قبلاً سابقه HSV داشته باشد. • قارچی: نیازی نیست. 	<p>دوره نوتروپنی پیش بینی شده کمتر از ۷ روز</p>
<ul style="list-style-type: none"> • باکتریایی: فلوروکینولون ها (یا کوتریموکسازول در صورت عدم تحمل فلوروکینولون) در طی دوره نوتروپنی • ویروسی: پروفیلاکسی در طی نوتروپنی و یا بیشتر در صورت لزوم • قارچی: پروفیلاکسی با فلوکونازول یا اکینوکاندین در طی نوتروپنی یا موکوزیت پیش بینی شده. • پروفیلاکسی PCP 	<p>دوره نوتروپنی پیش بینی شده بالای ۷ روز</p>
<ul style="list-style-type: none"> • پروفیلاکسی هرپس با آسیکلوویر • پروفیلاکسی هپاتیت ب در افراد دارای HBsAg+، HBeAb+ و یا هپاتیت ب درمان شده • پروفیلاکسی PCP (فقط در صورت داروهای همراه مستعد کننده این عفونت همانند دریافت پردنیزولون بیش از ۲۰ میلی گرم در روز یا دوزهای معادل آن از کورتیکواستروئیدهای دیگر برای بیش از ۴ هفته) 	<p>ریتوکسی ماب</p>

فصل ششم: سایر جوانب سبک زندگی بیماران

واکسیناسیون بیماران پیوند کبد

با توجه به ریسک بروز عفونت های مختلف در بیماران پیوندی، توصیه می شود قبل از انجام پیوند، سابقه ی واکسیناسیون بیمار چک شود و در صورت عدم وجود ایمنی، واکسیناسیون ترجیحا قبل از پیوند انجام شود. ملاحظات موردنیاز در رابطه با هر واکسن در جدول شماره ۳۴ به تفکیک بیان شده است.

رعایت برخی نکات از جمله موارد زیر باید در واکسیناسیون بیماران پیوندی مدنظر قرار گیرد:

- واکسیناسیون با واکسن های غیرفعال باید دو هفته قبل از پیوند و با واکسن های زنده ضعیف شده ۴ هفته قبل از پیوند کامل شود.
- در صورتی که واکسیناسیون قبل از پیوند شروع شده باشد، اگر واکسن از نوع غیرفعال باشد می تواند بعد از پیوند ادامه یابد.
- در رابطه با اکثر واکسن ها زمان مجاز برای تجویز ۳-۶ ماه بعد از پیوند است ولی واکسن انفلوانزا یک ماه بعد از پیوند اجازه تجویز دارد.
- هرچند در برخی مطالعات واکسن های زنده، بعد از پیوند هم تجویز شده اند ولی به علت عدم وجود شواهد کافی بهتر است بعد از پیوند تجویز نشوند.
- واکسن های زنده (MMR و واریسلا) می توانند در یک روز با هم تجویز شوند در غیر این صورت باید ۴ هفته فاصله داشته باشند.
- واکسیناسیون در طی دوره ی درمان رد حاد پیوند نباید انجام شود. بهتر است واکسیناسیون ۶ ماه بعد از درمان رد حاد پیوند خصوصا در صورت استفاده از تایموگلوبولین انجام شود.
- بین زمان واکسیناسیون و انجام آزمایش سرولوژی حداقل ۴ هفته فاصله ی زمانی باشد. ممکن است بعد از پیوند زمان بیشتری نیاز باشد.

جدول شماره ۳۴: واکسیناسیون بیماران پیوند کبد

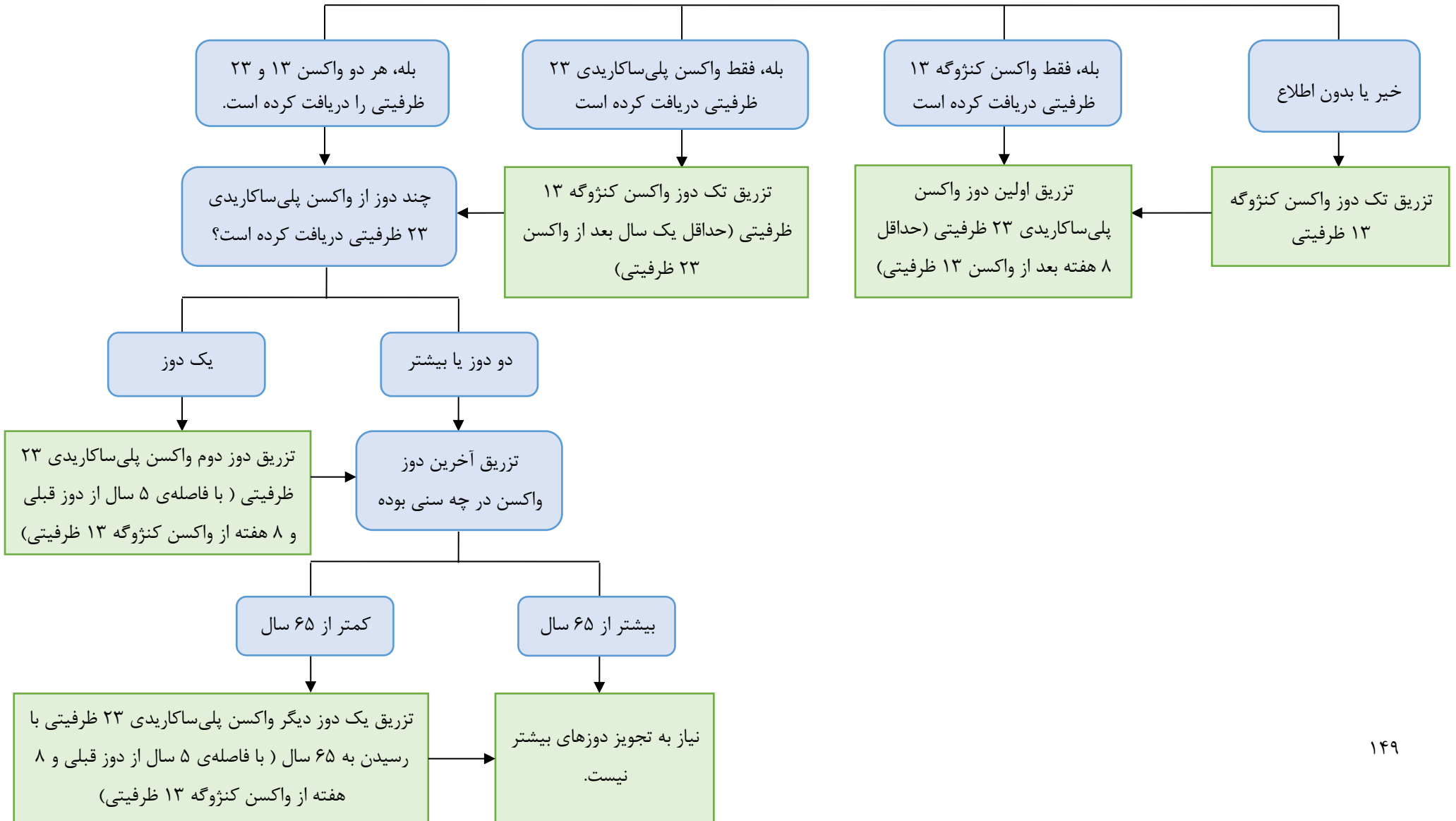
نام واکسن	نوع واکسن	امکان تجویز قبل از پیوند	امکان تجویز بعد از پیوند	ملاحظات
انفولانزا	غیرفعال (تزریقی)	بله	بله	<p>* واکسن انفولانزای غیرفعال به دو شکل استاندارد دوز (۱۵ میکروگرم) و دوز بالا (۶۰ میکروگرم) در بازار دارویی دنیا وجود دارد.</p> <p>* تزریق سالانه واکسن انفولانزای غیرفعال برای تمام بیماران پیوند شده یا کاندید پیوند پیشنهاد می‌شود.</p> <p>* در صورت در دسترس بودن، استفاده از واکسن‌های غیرفعال با دوز بالا ایمنی بیشتری در بیماران پیوند شده ایجاد می‌کند.</p>
زنده‌ی ضعیف شده (داخل بینی)	بله	خیر		<p>* اگر واکسن زنده‌ی ضعیف شده قبل از پیوند برای بیمار تجویز شد، باید حداقل دو هفته تا پیوند فاصله داده شود.</p> <p>* تجویز واکسن زنده بعد از پیوند ممنوع است.</p>
هپاتیت B	غیرفعال	بله	بله	<p>* قبل از پیوند، تیتراژ آنتی بادی اندازه‌گیری شود و در صورتی که $\text{anti HBs} < 10 \text{ IU/ml}$ بود واکسیناسیون انجام شود.</p> <p>* واکسن هپاتیت B، در بازار دارویی دنیا به دو شکل دوز استاندارد (۲۰ میکروگرم) و دوز بالا (۴۰ میکروگرم) وجود دارد. در زمان تدوین این پروتکل فقط دوز استاندارد در بازار دارویی ایران موجود است.</p> <p>* جهت تکمیل واکسیناسیون قبل از پیوند، در صورت محدودیت زمانی، می‌توان از روش سریع، یعنی تزریق در ماه‌های ۰، ۱ و ۲ استفاده شود.</p> <p>* چهار هفته پس از تکمیل واکسیناسیون، تیتراژ آنتی بادی مجدداً اندازه‌گیری شود و در صورتی که کمتر از 10 IU/ml بود، دوره‌ی واکسیناسیون با دوز بالا تکرار شود.</p> <p>* در بیماران پیوند شده واکسن هپاتیت B با دوز بالا توصیه می‌شود.</p> <p>* با توجه به عدم وجود واکسن هپاتیت B با دوز بالا در ایران، در برخی مطالعات به صورت همزمان (در یک عضله) از دو واکسن با دوز استاندارد استفاده شده است که اثربخشی مناسبی داشته است.</p>
هپاتیت A	غیرفعال	بله	بله	
کزاز	غیرفعال	بله	بله	<p>* اگر دوز یادآور واکسن کزاز در طی ده سال گذشته تجویز نشده است، باید تجویز شود.</p>

سیاه سرفه	غیرفعال	بله	بله	* حداقل یک دوز acellular pertussis در بالغین (خصوصاً خانم‌های در سن باروری و افرادی که با نوزادان در ارتباط هستند) نیاز است. توصیه می‌شود واکسن Tdap تجویز شود (در زمان تدوین این پروتکل این واکسن در ایران در دسترس نیست).
فلج اطفال	غیرفعال (تزریقی)	بله	بله	* واکسیناسیون طبق جمعیت نرمال است. * این واکسن در زمان تدوین این پروتکل در بازار دارویی ایران موجود نیست.
زنده‌ی ضعیف شده (خوراکی)	بله	خیر		* واکسیناسیون طبق جمعیت نرمال است. * در صورتی که افراد خانواده‌ی بیماران پیوندی با این واکسن واکسینه شوند، تا ۸ هفته نباید با بیمار هیچ تماسی داشته باشند.
هموفیلوس انفلوانزا تیپ B	غیرفعال	بله	بله	* در بیمارانی که قبلاً واکسینه نشده‌اند و ریسک بالایی برای ابتلا دارند (مانند اسپلنکتومی و اختلال عملکرد طحال)، تجویز آن توصیه می‌شود. در زمان تجویز این پروتکل، واکسن هموفیلوس انفلوانزا به تنهایی در بازار دارویی ایران وجود ندارد. * در صورت امکان پس از واکسیناسیون، تیتراژ آنتی بادی سنجیده شود. آنتی بادی $< 0.15 \text{ mg/L}$ محافظت کننده است.
پنوموکوک	غیرفعال	بله	بله	* تمام بیماران پیوند شده یا کاندید پیوند، طبق الگوریتم شماره ۴۲ واکسینه شوند.
هاری	غیرفعال	بله	بله	* به صورت روتین توصیه نمی‌شود. در صورت وقوع گازگرفتگی یا ریسک بالا تجویز شود.
HPV	غیرفعال	بله	بله	* در خانم‌ها و آقایان ۹-۴۵ سال اندیکاسیون دارد و بهتر است قبل از پیوند واکسیناسیون کامل شود. * در صورتی که دوزها قبل از پیوند تمام نشد یا واکسیناسیون شروع نشده بود، ۳-۶ ماه پس از پیوند واکسیناسیون شروع شده یا دوزهای باقی مانده تجویز شوند.
COVID-19	غیرفعال	بله	بله	* در بیماران کاندید پیوند، در صورت امکان، واکسیناسیون دو هفته قبل از پیوند کامل شود. * هرچند میزان اثربخشی این واکسن‌ها در بیماران پیوندی مشخص نیست اما واکسیناسیون باید انجام شود.
MMR	زنده‌ی ضعیف شده	بله	خیر	* قبل از پیوند سرولوژی چک شود (با توجه به برنامه‌ی واکسیناسیون کشوری، بیماران متولد سال ۱۳۶۵ و بعد از آن، واکسن MMR دریافت کرده‌اند، بنابراین انجام سرولوژی در متولدین قبل از این سال اهمیت بالاتری دارد). * در صورت عدم وجود ایمنی یک دوز واکسن تزریق شود و مجدداً ۴ هفته بعد سرولوژی چک شود. در صورتی که ایمنی ایجاد نشده بود، دوز دوم با فاصله حداقل ۴ هفته از دوز اول تجویز شود.

<p>* واکسن MMR با فرآورده‌های خونی مانند IVIG، Plasma products و packed red blood cells تداخل دارد و رعایت فاصله‌ی زمانی نیاز است. واکسن MMR باید ۸-۱۱ ماه بعد از تجویز IVIG تجویز شوند و تجویز IVIG باید ۲ هفته بعد از واکسن MMR باشد.</p>				
<p>* قبل از پیوند سرولوژی VZV چک شود. * در بیماران سرولوژی منفی واکسن واریسلا و در بیماران سرولوژی مثبت واکسن زوستر با در نظر گرفتن وجود معیارهای لازم در فرد قابلیت تجویز دارند. در افراد با سرولوژی مثبت، واکسیناسیون باید حداقل یک سال بعد از ابتلا و بهبودی انجام شود. * واکسن واریسلا زنده ضعیف شده، در افراد سرولوژی منفی یک دوز تزریق شود. ۴ هفته بعد سرولوژی چک شود. در صورتی که ایمنی ایجاد نشده بود، دوز دوم با فاصله حداقل ۴ هفته از دوز اول تجویز شود. این واکسن در سنین مختلف بزرگسالی، بیماران با نارسایی شدید کبدی و کلیوی قابل تجویز است. با توجه به اینکه این واکسن ویروس زنده‌ی ضعیف شده است در صورتی که کمتر از ۴ هفته تا پیوند باقی مانده باشد و یا بعد از پیوند قابل تجویز نیست. * واکسن VZV با فرآورده‌های خونی مانند IVIG، Plasma products و packed red blood cells تداخل دارد و رعایت فاصله‌ی زمانی نیاز است. واکسن VZV باید ۸-۱۱ ماه بعد از تجویز IVIG تجویز شوند و تجویز IVIG باید ۲ ماه بعد از واکسن واریسلا زنده ضعیف شده باشد.</p>	خیر	بله	واریسلا زنده‌ی ضعیف شده	واریسلا / زوستر
<p>* این واکسن در بزرگسالان با سرولوژی مثبت پیوند شده یا کاندید پیوند (کمتر یا بیشتر از ۵۰ سال) برای جلوگیری از زونا و عوارض ناشی از آن قابل تزریق است. * در بیماران با سرولوژی مثبت ≤ 50 سال که کاندید پیوند هستند، واکسن نوترکیب زوستر به علت اثربخشی بیشتر بر واکسن زنده‌ی ضعیف شده زوستر ارجحیت دارد.</p>	بله	بله	زوستر نوترکیب (غیرفعال)	
<p>* این واکسن در بیماران با سرولوژی مثبت ≤ 50 سال که کاندید پیوند هستند برای جلوگیری از زونا و عوارض ناشی از آن قابل تزریق است. با توجه به اینکه این واکسن ویروس زنده‌ی ضعیف شده است در صورتی که کمتر از ۴ هفته تا پیوند باقی مانده باشد و یا بعد از پیوند قابل تجویز نیست.</p>	خیر	بله	زوستر زنده‌ی ضعیف شده	

الگوریتم شماره ۴۲: نحوه تجویز واکسن پنوموکوک

آیا بیمار تا به حال واکسن پنوموکوک دریافت کرده است؟



ملاحظات تغذیه ای قبل و بعد از پیوند کبد

بیماران مبتلا به بیماری های پیشرفته کبدی اغلب دارای مشکلات متنوعی در متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین هستند که باعث بدتر شدن تدریجی وضعیت بالینی و منجر به سوء تغذیه می شود. سوء تغذیه تقریباً در تمام بیماران مبتلا به بیماری های پیشرفته کبدی که تحت پیوند کبد قرار می گیرند (به جز بیماران دچار نارسایی حاد کبدی) وجود دارد و سبب افزایش عوارض و مورتالیته بیماران میشود. (۱۵۱) از طرف دیگر، چاقی در بین بیماران مبتلا به NASH و سیروز کریپتوزنیک، شیوع بالایی دارد. شایان ذکر است که چاقی قبل از پیوند، ارتباط زیادی با سارکوپنی، به عنوان یک عامل پیش بینی کننده عوارض و مرگ و میر پس از پیوند دارد. اصلاح رژیم غذایی و ورزش در بیماران چاق کاندید پیوند کبد، سبب ایجاد پیامدهای بهتر پس از پیوند میشود. (۶۲) بنابراین، ارزیابی دقیق وضعیت تغذیه بیمار قبل از پیوند، آموزش سبک زندگی مناسب، شناسایی و اصلاح کمبودهای تغذیه ای در این جمعیت و حمایت تغذیه ای کافی در تمام مراحل پیوند کبد ضروری است. علل مختلف سوء تغذیه قبل از پیوند در باکس شماره ۹ لیست شده و نکات تغذیه ای مربوط به قبل از پیوند در جدول شماره ۳۵ توضیح داده شده است. (۱۵۱، ۱۵۲)

باکس شماره ۹: علل سوء تغذیه در بیماران دچار بیماری های پیشرفته کبدی
کاهش دریافت رژیم غذایی
<ul style="list-style-type: none"> • بی اشتهاپی و سیری زودرس • محدودیت غذایی (سدیم و پروتئین) • آسیت و انسفالوپاتی • گاستروپارزی، حالت تهوع و استفراغ • افزایش سیتوکین های پیش التهابی (فاکتور نکروز تومور، اینترلوکین ۱) • افزایش سطوح لپتین
سوء جذب مواد مغذی
<ul style="list-style-type: none"> • نارسایی پانکراس • بیماری کلستاتیک کبد • مشکلات کبدی ناشی از الکل
حذف ناشی از دارو
<ul style="list-style-type: none"> • لاکتولوز، دیورتیک ها، آنتی بیوتیک ها، کلستیرامین
سایر علل
<ul style="list-style-type: none"> • پاراسنتز با حجم زیاد • خونریزی گوارشی

بر خلاف سایر مشکلات ناشی از بیماری پیشرفته کبدی، با وجود بازبانی عملکرد کبد و بهبود وزن بدن پس از جراحی، تغییرات ایجاد شده در ساختار بدن ممکن است ادامه یابد. به نظر می رسد ضعف عضلانی حداقل برای ۱۲ ماه یا بیشتر ادامه داشته باشد. هدف از تغذیه مناسب در مرحله حاد پس از پیوند اطمینان از تامین پروتئین و انرژی کافی برای جلوگیری از تجزیه پروتئین است. بنابراین بهتر است تا تحمل تغذیه مناسب از راه خوراکی، انرژی و پروتئین مورد نیاز بدن از طریق تغذیه انترال توسط

گاوژ^{۱۰۵} (EN) تامین شود. طبق مطالعات، شروع EN در عرض ۱۲ ساعت بعد پیوند عفونت های ویروسی پس از عمل را کاهش می دهد و باعث حفظ بهتر بالانس نیتروژن می شود. با توجه به مزایای EN، استفاده از تغذیه تام وریدی به صورت روتین در بیماران پیشنهاد نمی شود و فقط در موارد خاص با مشاوره سرویس فارماکوتراپی کاربرد دارد. (۱۵۱، ۱۵۲)

شایان ذکر است که دریافت کنندگان پیوند کبد به دلیل دریافت داروهای ایمونوساپرسیو، بیشتر در معرض مشکلاتی مانند اضافه وزن، چاقی، دیابت و عفونت های منتقله از طریق غذا هستند و باید در این خصوص نیز توصیه های لازم مدنظر قرار گیرد. نکات مربوط به تغذیه بیماران بعد از پیوند کبد در جدول شماره ۳۵ بیان شده است. (۱۵۱، ۱۵۲)

جدول شماره ۳۵: نیازها و نکات تغذیه ای بیماران قبل و بعد از پیوند کبد	
قبل از پیوند کبد	بعد از پیوند کبد
<ul style="list-style-type: none"> کالری: ۲۵-۳۵ Kcal/kg در روز به طور معمول و ۳۵-۴۰ Kcal/kg در صورت وجود سوءتغذیه کربوهیدرات: ۲-۳ گرم/کیلوگرم در روز (ترجیحا کربوهیدرات پیچیده و با پایش قندخون) پروتئین: ۰/۸ - ۱/۵ در روز در سیروز جبران شده و ۱/۵ - ۲ در روز در سیروز جبران نشده یا بیماران دچار سوءتغذیه (شامل BCAA^{۱۰۶} است) درمان انسفالوپاتی قبل از نیاز به محدودیت پروتئین چربی: ۲۵-۴۰٪ کالری روزانه (در صورت وجود سوءجذب روغن MCT^{۱۰۷} در نظر گرفته شود) محدودیت مایعات تا ۱-۱/۵ لیتر در روز در صورت هیپوناترمی (سدیم کمتر از ۱۲۵ mEq/L) کاهش سدیم به ۲ گرم در روز در بیماران دچار آسیت مصرف مولتی ویتامین و مواد معدنی روزانه مصرف پروبیوتیک، پری بیوتیک و یا سیمبیوتیک ها مصرف ایمونونوترینت ها شامل: - گلوتامین دی پپتید، آرژنین، نوکلئوتیدها و اسیدهای چرب امگا ۳ - پپتید آب پنیر هیدرولیز شده، لاکتوفرین وعده های غذایی کوچک و مکرر باشند تغذیه انترال از طریق تیوب در بیماران در معرض خطر کمبود تغذیه ای شدید مد نظر قرار گیرد برنامه توانبخشی مدنظر قرار گیرد 	<ul style="list-style-type: none"> کالری: افزایش تدریجی از ۱۰-۱۵ Kcal/kg در روز از ۳ روز بعد پیوند تا ۲۵-۳۵ Kcal/kg کربوهیدرات: حدود ۵۰-۷۰٪ کالری روزانه پروتئین: ۱/۳ - ۲ در روز و سپس کاهش به ۱ g/kg چربی: حدود ۳۰٪ کالری روزانه در بازه زمانی کوتاه بعد پیوند و سپس کمتر از ۳۰٪ کالری روزانه مصرف مولتی ویتامین و مواد معدنی مصرف مقادیر کافی کلسیم و ویتامین د برای پیشگیری از عوارض متابولیک استخوان (مراجعه به فصل ۶) کاهش سدیم به ۲-۳ گرم در روز جلوگیری از افزایش وزن بیش از حد جهت جلوگیری از سندرم متابولیک گوشت قرمز، ماکیان، ماهی و تخم مرغ به طور کامل پخته شده و از مصرف محصولات خام یا نپخته اجتناب شود. میوه ها و سبزیجات مصرفی بیمار کاملا سالم و شسته شده باشند. ترجیحا از غذاهای کنسروی استفاده نشود. محصولات لبنی به صورت پاستوریزه استفاده گردد. از غسل گرما دیده استفاده شود. نکات بهداشتی در حین تهیه غذا رعایت شود.

Enteral Nutrition ^{۱۰۵}

Branched-Chain Amino Acids ^{۱۰۶}

Medium-Chain Triglyceride oil ^{۱۰۷}

داروهای مکمل و بدون نسخه (OTC)

ملاحظات اصلی دارویی در مورد داروهای مکمل و OTC بیمار مربوط به تداخل آنها با اثرات و سطح خونی داروهای ایمنوساپرسیو بیمار می باشد. توصیه های زیر جهت مصرف مکمل ها و داروهای گیاهی برای بیماران در نظر گرفته شود:

۱. مصرف هرگونه داروی جدید باید تحت نظر پزشک و داروساز تیم پیوند باشد. یکی از مهمترین دسته های دارویی داروهای ضد درد بدون نسخه می باشند. NSAIDها میتوانند ریسک بروز سمیت کلیوی ناشی از داروهای ایمنوساپرسیو را افزایش دهند بنابراین استامینوفن ایمن ترین ضد درد در بیماران پیوندی است.

۲. قبل از مصرف هرگونه فرآورده گیاهی به علت عدم اطمینان از خلوص آنها و مواد موثره باید با پزشک و داروساز تیم پیوند مشورت شود. مهمترین تداخلات گیاهی که سبب تغییر در سطح خونی داروهای پیوند شده و مصرف آن ها ممنوع است شامل موارد زیر هستند:

- ✓ گریپ فروت، آب میوه آن و هر نوع فرآورده حاوی گریپ فروت: فورانوکومارین ها (برگاموتین) و فلاونوئید (نارنجین) موجود در گریپ فروت موجب مهار متابولیسم CNIها و mTORi و افزایش سطح خونی و عوارض این ایمنوساپرسیوها می شوند.
- ✓ میوه، مارمالاد و مربای بهارنارنج: حاوی مقادیر بالای برگاموتین و نارنجین هستند و تداخلات ذکر شده را دارند.
- ✓ مصرف زیاد انار: حاوی مقادیر بالای برگاموتین و نارنجین است و تداخلات ذکر شده را دارد.
- ✓ فرآورده های حاصل از گیاه علف چای (هوفاریقون St John's Wort, Hypericum perforatum) شامل قطره ی هایپیران، کپسول هایپیکوم، قرص پرفوران و قرص نروکسین: سبب کاهش شدید سطح خونی CNI می شوند.
- ✓ بابونه و چای بابونه و چای سبز: موجب مهار CYP450 و افزایش سطح خونی CNIها و mTORi می شوند.
- ✓ فرآورده های دارای گیاهان اکیناسه (شامل قرص اکی هرب و قطره ایمنون ساپورت) و پنجه گربه: اثرات تقویت کننده ی سیستم ایمنی و خطر بروز رد پیوند دارند. همچنین گیاه اکیناسه می تواند از طریق القای ایزوآنزیم 3A4 با داروهای ایمنوساپرسیو بیمار تداخل ایجاد کند.
- ✓ فرآورده های دارای گیاه خارمریم یا سیلی مارین که به فرم های دارویی مختلف مانند Liveraid، Livergol، Liverhealth و Prolive، Livercare و روغن خار مریم به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروهای گیاهی: به علت احتمال تقویت سیستم ایمنی می تواند با ایمنوساپرسیوها تداخل کند.
- ✓ مولتی ویتامین های حاوی جین سینگ مثل فارماتون: با تقویت سیستم ایمنی می تواند با ایمنوساپرسیوها تداخل کند.
- ✓ مصرف بیش از حد فرآورده های دارویی زردچوبه، زنجبیل و سیر در روزهای قبل و بعد از انجام جراحی پیوند: سبب افزایش ریسک خونریزی و افزایش INR می شوند. توجه شود که استفاده از این مواد در حد ادویه قابل قبول است.
- ✓ فرآورده های حاوی جینکگو در روزهای قبل و بعد از انجام جراحی پیوند: میتوانند مهار عملکرد پلاکتی ایجاد کرده و ریسک خونریزی را افزایش دهند.

فصل هفتم: شرح کامل داروهای ایمونوساپرسیو و سایر داروهای

مورد استفاده پس از پیوند کبد

داروهای مختلفی جهت ایمونوساپرشن، پیشگیری از عفونت ها، مدیریت عوارض بعد از پیوند و نیز پیشگیری یا درمان بیماری های زمینه ای بیماران بعد از پیوند کبد استفاده میشوند. هر کدام از این داروها دارای طیف وسیعی از عوارض و تداخلات دارویی هستند که ممکن است در حفظ بافت پیوندی، پیشگیری از عفونت ها و یا کنترل بیماری زمینه ای، مشکلاتی به همراه داشته باشد. از طرفی اغلب داروهای ایمونوساپرسیو و برخی از داروهای دیگر این بیماران جز داروهای پرخطر محسوب میشوند که کار با آن ها ملاحظات ویژه ای برای همراهان بیمار و نیز کادر درمان دارد. بنابراین در این بخش ابتدا به ملاحظات کار با داروهای پرخطر اشاره میشود و در ادامه سایر جنبه های داروهای بیماران پیوندی به تفصیل بررسی خواهند شد.

داروهای پرخطر و ملاحظات مربوط به آن ها

طبق تعریف انستیتو ملی بهداشت و سلامت شغلی (NIOSH^{۱۰۸}) آمریکا، داروهای پرخطر دارای یک یا چند مورد از ویژگی های سرطان زایی، تراتوژنیسیته یا ایجاد سایر مشکلات رشد، سمیت تولید مثلی، سمیت ارگان در دوزهای کم و یا سمیت ژنتیکی و موتاسیون ها در انسان یا حیوانات هستند. همچنین، هر داروی جدیدی که ساختار یا مشخصات سمیت مشابه معیارهای ذکر شده داشته باشد نیز داروی پرخطر محسوب میشود. داروهای پرخطر مختلف برحسب ویژگی های خود به سه گروه تقسیم میشوند:

گروه ۱: داروهای آنتی نئوپلاستیک هستند که از این دسته داروهای اورولیموس و بورتزومیب بعد از پیوند کبد ممکن است مورد استفاده قرار گیرند.

گروه ۲: داروهای غیر سرطانی هستند که دارای یک یا چند معیار از موارد گفته شده می باشند. اغلب داروهای ایمونوساپرسیو مثل تاکرولیموس، سیکلوسپورین، مایکوفنولات، آزاتیوپورین، سیرولیموس و برخی داروهای دیگر از جمله گانسیکلوویر و وال گانسیکلوویر جز این گروه هستند.

گروه ۳: شامل داروهایی هستند که خطر باروری برای مردان و زنان سنین باروری، زنان باردار یا شیرده دارند و در دسته بندی گروه ۱ و ۲ قرار نمیگیرند. فلوکونازول و وریکونازول جز این دسته از طبقه بندی NIOSH می باشند. جهت تجویز این داروها (هر سه گروه ذکر شده) رعایت ملاحظاتی ضروری است که بر حسب شکل دارویی، نوع فعالیت و نیز امکانات موجود (هود یا کابینت دارای تهویه) متغیر هستند. در جدول شماره ۳۶ به طور مختصر به ملاحظاتی که باید مدنظر قرار گیرد، اشاره شده است. (۱۵۳)

جدول شماره ۳۶: ملاحظات کار با داروهای پرخطر

شکل دارویی	نوع فعالیت	دو دستکش شیمی درمانی (نیتریل)	گان	محافظ چشم و صورت (عینک یا شیلد)	محافظت تنفسی (ماسک)	کابینت یا هود دارای تهویه
قرص یا کپسول سالم	تجویز داروی دست نخورده و سالم	- (دستکش یک لایه میتواند استفاده شود)	-	✓ (فقط در صورت احتمال استفراغ یا تف کردن)	-	-
	خرد کردن یا دستکاری قرص و کپسول، دست زدن به قرص های بدون روکش	✓	✓	-	✓ (در صورت عدم انجام فرایند در کابینت یا هود دارای تهویه)	✓
محلول خوراکی دارو یا گاوآژ دارویی	فرایند آماده سازی محلول	✓	✓	✓ (در صورت عدم انجام فرایند در کابینت یا هود دارای تهویه)	✓ (در صورت عدم انجام فرایند در کابینت یا هود دارای تهویه)	✓
	تجویز محلول یا گاوآژ	✓	✓	✓ (فقط در صورت احتمال استفراغ یا تف کردن)	-	-
تزریقی وریدی	آماده سازی (خروج از ویال و یا ترکیب)	✓	✓	-	-	✓ تحت شرایط استریل
	تجویز وریدی محلول آماده	✓	✓	✓ (فقط در صورت وجود احتمال پاشیده شدن مایع)	-	-
تزریقی عضلانی یا زیر جلدی	آماده سازی (خروج از ویال و یا ترکیب)	✓	✓	✓ (در صورت عدم انجام فرایند در کابینت یا هود دارای تهویه)	✓ (در صورت عدم انجام فرایند در کابینت یا هود دارای تهویه)	✓
	تجویز سرنگ آماده	✓	✓	✓ (فقط در صورت وجود احتمال پاشیده شدن مایع)	-	-

داروهای ایمونوساپر سیو و ایمونومودولاتور

مهارکننده های کلسی نورین

تاکرولیموس

جایگاه مصرف و دوزبندی

اصلی ترین داروی رژیم ایمونوساپرسیو نگه دارنده در بیماران به منظور جلوگیری از رد پیوند است. با دوز ۱ میلی گرم در روز اول بعد پیوند شروع شده و سپس با مانیتور سطح خونی و کنترل کراتینین، پتاسیم و عوارض نورولوژیک تا دستیابی به سطح هدف مورد نظر طبق شرایط بیمار (جدول شماره ۳) افزایش می یابد. بهتر است دستیابی به سطوح هدف مورد نظر تا انتهای هفته اول بعد از پیوند صورت گیرد. دوز روزانه در دو دوز معادل به فاصله هر ۱۲ ساعت تجویز می گردد. در صورتی که براساس اشکال دارویی موجود در بازار دارویی امکان تجویز دو دوز مساوی از فرم سریع رهش وجود نداشته باشد، دوز بالاتر در وعده صبحگاهی تجویز گردد.

زمان شروع: فرم سریع رهش تاکرولیموس اغلب روز اول بعد از پیوند شروع می شود ولی در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی (کراتینین سرمی $< 1/5 \text{ mg/dL}$) در صورت دریافت آنتی متابولیت با دوز کافی و یا رژیم القا (با بازلیکسی مب یا تایموگلوبولین)، شروع تاکرولیموس میتواند تا ۳ تا ۵ روز بعد از پیوند (و حتی بیشتر در صورت دریافت تایموگلوبولین) به تعویق بیفتد. توجه شود که از روز اول بعد پیوند، برحسب شرایط بیمار حداقل یکی از داروهای آنتی متابولیت یا CNI در کنار متیل پردنیزولون شروع شود و تعویق شروع هریک از داروهای آنتی متابولیت یا CNI بهتر است بیش از ۶ روز نباشد. فرم آهسته رهش تاکرولیموس ترجیحا از دو ماه بعد پیوند و با دوز معادل مقدار مصرفی روزانه تاکرولیموس سریع رهش آغاز گردد. در صورتی که به هر دلیلی تاکرولیموس آهسته رهش در زمان کمتر از ۲ ماه پس از پیوند کبد شروع شود، دوز دارو حدود ۲۰-۳۰٪ بیش از مقدار مصرفی روزانه تاکرولیموس سریع رهش مد نظر قرار گیرد. هدف استفاده از تاکرولیموس آهسته رهش، افزایش کمپلیانس بیمار است.

سطح خونی

تنظیم دوز تاکرولیموس براساس سطح خونی تراف (C_0) است. جدول شماره ۳ سطوح خونی هدف برای تاکرولیموس را در زمان های مختلف بعد از پیوند کبد نشان می دهد. ممکن است در روزهای اول بعد از پیوند و تا زمان رسیدن به غلظت خونی هدف، اندازه گیری سطح خونی روزانه انجام شود. اما به طور کلی با توجه به فارماکوکینتیک این داروها معمولا برای رسیدن به غلظت خونی ثابت ۲-۳ روز از زمان شروع یا تغییر دوز دارو زمان لازم است. در صورت استفاده از فرم آهسته رهش تاکرولیموس، اندازه گیری سطح خونی یک هفته بعد از شروع دارو انجام شود. سطح خونی تراف هدف همانند فرم سریع رهش بر اساس زمان سپری شده از پیوند و شرایط بیمار (جدول شماره ۳) تنظیم میشود.

اشکال دارویی

کپسول های سریع رهش ۵/۰ و ۱ میلی گرمی، کپسول های پیوسته رهش ۵/۰، ۱، ۳ و ۵ میلی گرمی و محلول غلیظ تزریقی ۵ میلی گرم در یک سی سی

در صورت ضرورت تجویز، دوز فرم وریدی حدود یک سوم تا یک چهارم دوز خوراکی است. فرم وریدی جذب بالایی به لوله های PVC دارد و به منظور کاهش عوارض باید به صورت انفوزیون مداوم ۲۴ ساعته تجویز گردد.

نحوه تجویز

کپسول های خوراکی تاکرولیموس باید با معده ی خالی (یک ساعت قبل یا ۲ ساعت بعد از غذا) تجویز شود.

سایر راه های تجویز

در صورتی که بیمار از طریق لوله گاوآژ می شود می توان کپسول تاکرولیموس را باز نموده و بعد از تهیه ی سوسپانسیون آن با آب، دارو را گاوآژ نمود. همچنین می توان کپسول را باز کرد و پودر دارو را یا به صورت مستقیم یا بعد از سوسپانسیون کردن در یک میلی لیتر آب (۱۵۴) به صورت زیرزبانی تجویز کرد. در صورت تجویز زیرزبانی تاکرولیموس پیشنهاد می شود بیمار ۵ تا ۱۵ دقیقه دارو را در دهان نگه دارد و حدود ۱۵ تا ۳۰ دقیقه چیزی نخورد. همچنین تا نیم ساعت ساکشن مکانیکی انجام نشود. ☒ توجه شود که تاکرولیموس جزو داروهای پرخطر میباشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۳۶ رعایت گردد.

موارد منع مصرف و احتیاط

- از مصرف همزمان سیکلوسپورین و تاکرولیموس خودداری شود. در شرایطی که نیاز است سیکلوسپورین به تاکرولیموس تغییر یابد حداقل ۲۴ ساعت قبل از شروع تاکرولیموس، سیکلوسپورین قطع گردد تا از تداخل متابولیسم و عوارض این دو دارو جلوگیری شود.
- به علت شباهت ساختار شیمیایی تاکرولیموس با ماکرولیدها، این دارو در بیماران با سابقه آلرژی دارویی به ماکرولیدها منع مصرف دارد.

مصرف در بارداری و شیردهی

تراتوژن یا موتاژن بودن تاکرولیموس در بارداری اثبات نشده است و به نظر نمی رسد که مصرف آنها در بارداری خطرناک باشد. بیماران بارداری که این دارو را دریافت می کنند نیازمند پایش با تواتر بیشتر از نظر عملکرد کلیوی و غلظت خونی دارو هستند. به نظر می رسد متابولیسم تاکرولیموس در بارداری کاهش می یابد. ممکن است نیاز باشد دوز این دارو کاهش یابد تا از بروز سمیت ناشی از آن جلوگیری شود (ممکن است تا ۶۰ درصد کاهش دوز نیاز باشد). طبق مطالعات محدود، در صورتی که بیمار تحت درمان با تاکرولیموس در حال شیردهی است، مصرف دارو منعی برای شیردهی نیست و بیمار می تواند طی مصرف این داروها شیردهی داشته باشد. در صورت شک به بروز مسمومیت در شیرخوار سطح خونی دارو در شیرخوار اندازه گیری شود. (۱۵۵-۱۵۷)

سیکلوسپورین

جایگاه مصرف و دوز بندی

اصلی ترین داروی رژیم ایمنوساپرسیو نگه دارنده به منظور جلوگیری از رد پیوند در بیمارانی است که امکان دسترسی به تاکرولیموس ندارند و یا عوارض تاکرولیموس را تحمل نمیکنند.

سیکلوسپورین با دوز $1/5-2/5$ mg/kg دو بار در روز برحسب داروهای تداخل کننده و شرایط بیمار شروع و سپس با مانیتور سطح خونی و کنترل کراتینین، پتاسیم و عوارض نورولوژیک تا دستیابی به سطح خونی هدف (جدول شماره ۳) دوز دارو افزایش می یابد. بهتر است دستیابی به سطوح هدف مورد نظر تا انتهای هفته اول بعد از پیوند صورت گیرد. دوز روزانه در دو دوز معادل به فاصله هر ۱۲ ساعت تجویز می گردد.

زمان شروع: سیکلوسپورین معمولاً روز اول بعد از پیوند شروع می شود ولی در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی (کراتینین سرمی $< 1/5$ mg/dL) در صورت دریافت آنتی متابولیت با دوز کافی و یا رژیم القا (با بازلیکسی مب یا تایموجلوبولین)، شروع دارو تا ۳ تا ۵ روز بعد پیوند (و حتی بیشتر در صورت دریافت تایموجلوبولین) میتواند به تعویق بیفتد. توجه شود که از روز اول بعد پیوند، برحسب شرایط بیمار حداقل یکی از داروهای آنتی متابولیت یا CNI در کنار متیل پردنیزولون شروع شود و تعویق شروع هریک از داروهای آنتی متابولیت یا CNI بهتر است بیش از ۶ روز نباشد.

سطح خونی

تنظیم دوز سیکلوسپورین براساس سطح خونی آن انجام می گیرد. جدول شماره ۳ سطوح خونی هدف برای سیکلوسپورین را در زمان های مختلف بعد از پیوند کبد نشان می دهد. ممکن است در روزهای اول بعد از پیوند و تا زمان رسیدن به غلظت خونی هدف، اندازه گیری سطح خونی روزانه انجام شود. اما به طور کلی با توجه به فارماکوکینتیک این دارو معمولاً برای رسیدن به غلظت خونی ثابت ۲-۳ روز از زمان شروع یا تغییر دوز دارو زمان لازم است.

در مورد سیکلوسپورین غلظت خونی C_0 یا تراف (اندازه گیری غلظت خونی ۱۲ ساعت بعد از تجویز دارو یا به عبارتی دیگر قبل از تجویز دوز بعدی دارو) و غلظت خونی پیک یا C_2 (اندازه گیری غلظت خونی ۲ ساعت بعد از تجویز دارو) با اثربخشی بالینی (اثرات درمانی و عوارض جانبی) ارتباط دارند. غلظت خونی پیک یا C_2 باید در زمان ۱:۴۵ تا ۲:۱۵ بعد از تجویز دارو اندازه گیری شود تا نتیجه ی صحیح و قابل قضاوتی به دست آید. به دلیل اینکه نوسانات غلظت در ساعات اولیه بعد از تجویز دارو زیاد است، عدم رعایت زمان دقیق اخذ نمونه ی خونی سبب نوسانات زیاد در مقدار C_2 گزارش شده می گردد. بنابراین، در صورت عدم همخوانی دو غلظت C_0 و C_2 اندازه گیری شده، تنظیم دوز سیکلوسپورین بر اساس C_0 انجام گیرد. در حال حاضر در مرکز پیوند بیمارستان امام خمینی غلظت تراف به صورت روتین اندازه گیری می شود.

اشکال دارویی

کپسول های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرمی، محلول خوراکی ۱۰۰ mg/ml، آمپول ۲۵۰ mg /۵ml و ۵۰ mg /۱ml موجود است.

نحوه ی تجویز

کپسول خوراکی: در اغلب بیماران سیکلوسپورین از راه خوراکی تجویز می گردد. جهت کاهش نوسانات غلظت خونی دارو، زمان مصرف دارو و نسبت زمانی آن با مصرف غذا باید در هر روز یکسان باشد. پیشنهاد می شود بیمار سیکلوسپورین را بعد از غذا مصرف کند.

محلول خوراکی: در صورتی که بیمار گاوژ می شود، به دلیل جذب سطحی سیکلوسپورین به لوله ی گاوژ ترجیحاً از فرم محلول خوراکی سیکلوسپورین استفاده شود. محلول خوراکی سیکلوسپورین باید بلافاصله قبل از مصرف با آب، آب پرتقال یا آب سیب رقیق شود. بهتر است همیشه از یک رقیق کننده ی مشخص استفاده شود. استفاده از آب گریپ فروت جهت رقیق سازی آن

ممنوع است. برای جلوگیری از نوسانات دوز، سرنگ موجود در بسته بندی شربت نباید طی دوران استفاده با آب شسته شود و در صورت نیاز به شستشو، قبل از استفاده مجدد، سرنگ کامل خشک شود.

آمپول: در شرایطی که بیمار توانایی تحمل مصرف فرم خوراکی را ندارد می‌توان از فرم وریدی دارو استفاده نمود. دوز وریدی سیکلوسپورین حدود یک سوم دوز خوراکی آن است. برای تجویز هر یک میلی‌لیتر آمپول که معادل ۵۰ میلی‌گرم است باید در ۱۰۰-۲۰ میلی‌لیتر نرمال سالین یا دکستروز ۵ درصد رقیق شده و به صورت انفوزین آهسته در طی ۶-۲ ساعت، دو بار در روز یا به صورت انفوزیون مداوم ۲۴ ساعته به بیمار تجویز شود. توجه شود که به دلیل احتمال وجود ریسک آنافیلاکسی، بهتر است بیمار طی نیم ساعت اول تزریق مانیتور شود. در صورتی که بیمار مجدداً توانایی دریافت سیکلوسپورین خوراکی را پیدا کرد، سیکلوسپورین وریدی نباید یکباره قطع نشود بلکه ابتدا دوز تزریقی سیکلوسپورین نصف شود و همزمان فرم خوراکی آن شروع شود. سپس دوز خوراکی بر اساس سطح خونی تنظیم شده و هنگامی که به سطح خونی مورد نظر رسید فرم تزریقی قطع شود. **☒** توجه شود که سیکلوسپورین جزو داروهای پرخطر میباشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۳۶ رعایت گردد. **☒** در رژیم های حاوی سیرولیموس و سیکلوسپورین همزمان، سیرولیموس بایستی ۴ ساعت پس از سیکلوسپورین تجویز شود.

موارد منع مصرف و احتیاط

از مصرف همزمان سیکلوسپورین و تاکرولیموس خودداری شود. در شرایطی که نیاز است سیکلوسپورین به تاکرولیموس تغییر یابد، حداقل ۲۴ ساعت قبل از شروع تاکرولیموس، سیکلوسپورین قطع شود تا از تداخل متابولیسم و عوارض این دو دارو جلوگیری شود.

مصرف در بارداری و شیردهی

تراتوژن یا موتاژن بودن سیکلوسپورین در بارداری اثبات نشده است و به نظر نمی‌رسد که مصرف آنها در بارداری خطرناک باشد. متابولیسم سیکلوسپورین و حجم توزیع آن در طی بارداری افزایش می‌یابد، از این رو ممکن است نیاز باشد به منظور حفظ سطح خونی سیکلوسپورین در محدوده ی درمانی دوز آن افزایش داده شود. با این وجود اتفاق نظر در مورد افزایش دوز سیکلوسپورین در خانم‌های باردار که سطح سیکلوسپورین پایین‌تر از حد درمانی دارند وجود ندارد. برخی متخصصین توصیه نموده‌اند دوز سیکلوسپورین در بارداری در محدوده ی ۴-۲ mg/kg در روز باشد. در خانم هایی که چندین سال بعد از پیوند قصد بارداری دارند و عملکرد کلیوی پایدار دارند توصیه شده است که همان دوز قبل از بارداری ادامه داده شود.

با توجه به ترشح سیکلوسپورین در شیر، بروشور دارو پیشنهاد می‌کند که طبق شرایط و ترجیح بیمار، دارو یا شیردهی قطع شود. طبق مطالعات جدید، ادامه دوزهای نگه دارنده سیکلوسپورین در شیردهی با پایش علائم نوزاد مجاز است. در صورت شک به بروز مسمومیت در شیرخوار سطح خونی دارو در شیرخوار اندازه‌گیری شود. با توجه به سلامتی بالاتر گزار شده توسط تاکرولیموس در شیردهی، تغییر به این دارو میتواند مدنظر قرار گیرد. (۱۵۵، ۱۵۶، ۱۵۸)

عوارض جانبی CNI و مدیریت آنها

بسیاری از عوارض جانبی تاکرولیموس و سیکلوسپورین مشترک هستند. عوارض نورولوژیک، هایپرگلیسمی و عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال) با تاکرولیموس بیشتر از سیکلوسپورین بروز می‌کند. در حالی که افزایش فشارخون، هایپرلیپیدمی و هایپراوریسمی با تاکرولیموس کمتر از سیکلوسپورین بروز می‌کند. برخلاف عارضه‌ی هایپرتریکوز و هیپرسوتیسم ناشی از

سیکلوسپورین، با تاکرولیموس عارضه‌ی آلپسی گزارش شده است. برای آشنایی با عوارض تاکرولیموس و سیکلوسپورین و نحوه‌ی کنترل آنها به قسمت عوارض جانبی مهارکننده‌های کلسی نورین و نحوه مدیریت آنها به الگوریتم شماره ۴۳ رجوع شود.

- افزایش فشارخون:

این عارضه با سیکلوسپورین بیشتر از تاکرولیموس دیده می‌شود. داروی انتخابی در صورت عدم وجود منع مصرف، مهارکننده‌های کانال کلسیمی دی هیدروپیرویدینی مثل آملودیپین است. در صورتی که بیمار در ریسک بیماری‌های عروق کرونری نیز باشد، افزودن متوپرولول یا کارودیلول به آملودیپین انتخاب مناسبی است. در صورت عدم کنترل فشار خون، افزودن ACEi/ARB به آملودیپین می‌تواند موثر باشد. برخلاف آنچه قبلاً در مورد این داروها گفته می‌شد امروزه به علت اثرات مفید قلبی، عروقی و کلیوی این دسته‌های دارویی در بیمارانی که مشکلاتی از قبیل دیابت، نارسایی مزمن کلیه یا نارسایی قلب دارند، مدتی بعد از پیوند در صورت پایش دقیق کراتینین سرمی و پتاسیم می‌توانند تجویز شوند. توصیه می‌شود تا جایی که امکان دارد این دسته دارویی در روزهای آغازین بعد از پیوند تجویز نگردد زیرا می‌توانند موجب هیپرکالمی و یا اختلال در تفسیر افزایش کراتینین سرمی شوند. دیورتیک‌هایی همانند فوروزماید و هیدروکلروتیازید و نیز وازودیلاتورهای مستقیم عمل‌کننده مانند هیدرالازین و ماینوکسیدیل هم در شرایطی می‌توانند استفاده شوند. برای اطلاعات بیشتر در این خصوص به بخش پرفشاری خونی در فصل ۵ مراجعه شود.

- سمیت کلیوی:

سمیت کلیوی این داروها به چند دسته تقسیم می‌شود: دسته‌ی اول شامل آسیب حاد کلیوی و به ندرت میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک است که با کاهش دوز یا قطع موقت این داروها قابل برگشت است. دسته‌ی دوم آسیب کلیوی مزمن پیشرونده است که معمولاً غیر قابل برگشت است، ولی با کاهش دوز یا تغییر CNI به سایر ایمونوساپرسیو ها می‌توان از پیشرفت آسیب کلیه پیشگیری کرد. علاوه بر این، CNI با ایجاد اختلال عملکرد توبولی، اختلالات اسید بازی و الکترولیتی متعددی ایجاد می‌کنند.

- هایپرکالمی:

با محدود کردن میزان پتاسیم دریافتی، از افزایش پتاسیم سرمی جلوگیری می‌شود.

- هیپومنیزیمی:

در صورتی که هیپومنیزیمی شدید باشد، تجویز مکمل منیزیم نیاز است. ساشه‌های خوراکی منیزیم حاوی ۳۰۰ میلی‌گرم منیزیم المنتال به صورت ملح اکساید است. پودر موجود در این ساشه باید مستقیماً روی زبان ریخته و بعد از حل شدن، بلعیده شود. قرص‌های خوراکی منیزیم اکساید حاوی ۲۴۰ میلی‌گرم منیزیم المنتال است ولی جذب کمتری در مقایسه با ساشه منیزیم دارند. سوسپانسیون منیزیم هیدروکساید در هر ۵ میلی‌لیتر حاوی ۱۶۸ میلی‌گرم منیزیم المنتال است ولی عارضه‌ی میلی آن که خود می‌تواند باعث دفع گوارشی منیزیم شود باید مد نظر قرار گیرد. فرم تزریقی منیزیم، منیزیم سولفات است که هر گرم آن (۲ میلی‌لیتر منیزیم سولفات ۵۰ درصد یا ۵ میلی‌لیتر منیزیم سولفات ۲۰ درصد) حاوی ۹۶ میلی‌گرم منیزیم المنتال (۸ میلی‌اکسی‌والان منیزیم) با فراهمی زیستی ۱۰۰ درصد به دلیل تجویز تزریقی است. به صورت کلی هر یک گرم منیزیم سولفات تزریقی می‌تواند به صورت میانگین، میزان منیزیم سرمی را به میزان 0.18 mg/dl در طی ۱۸ تا ۳۰ ساعت افزایش دهد. (۱۵۹) می‌توان به ازای هر 0.1 mg/dl کاهش در سطح منیزیم، یک میلی‌لیتر منیزیم سولفات ۵۰ درصد تجویز کرد. جهت کاهش ریسک تداخل با مایکوفنولات، توصیه می‌شود مصرف مکمل‌های خوراکی منیزیم در این بیماران با فاصله چند ساعتی با مایکوفنولات صورت گیرد.

- سمیت عصبی (لرزش دست، سردرد، اختلالات بینایی، تشنج، PRES)^{۱۰۹}:

سمیت عصبی در پیوند کبد و به ویژه با تاکرولیموس بیشتر از سیکلوسپورین دیده می‌شود. این عوارض معمولاً در غلظت‌های خونی بالاتر CNI بیشتر دیده می‌شود. در این شرایط باید در صورت امکان دوز دارو کاهش یابد. سطح کلسیم، منیزیم و ویتامین D چک شده و در صورت کمبود اصلاح شوند. اقدامات دیگر شامل تغییر از فرم سریع رهش تاکرولیموس به فرم آهسته رهش، تجویز دوز بالاتر در شب یا در صورت امکان، تغییر تاکرولیموس به سیکلوسپورین یا mTORi است. در صورت بروز تشنج، با توجه به تداخل و عوارض بعضی داروهای ضد تشنج، لوتیراستام، گاباپنتین یا پره‌گابالین انتخاب مناسب‌تری برای درمان هستند. علاوه بر عوارض گفته شده، سندرم درد ناشی از CNI با هر دو دارو گزارش شده است که به صورت درد متقارن اندام‌های تحتانی (به ویژه زانو و پاها) بروز می‌کند و معمولاً با قطع دارو یا بدون تجویز مهارکننده‌ی کانال‌های کلسیمی بهبود می‌یابد. (۱۶۰)

- هایپرپلازی لثه:

این عارضه با سیکلوسپورین (به ویژه در افراد با بهداشت ضعیف دهان و دندان و دوزهای بالای سیکلوسپورین) دیده می‌شود. جایگزین نمودن سیکلوسپورین با تاکرولیموس باعث بهبود این عارضه می‌گردد. در صورت لزوم با صلاحدید سرویس فارماکوترابی، از داروهایی مانند مترونیدازول و یا آزیترومایسین می‌توان جهت درمان هایپرپلازی لثه استفاده کرد.

- هیرسوتیسم و هایپرتریکوزیس:

این عارضه با سیکلوسپورین دیده می‌شود. جایگزین نمودن سیکلوسپورین با تاکرولیموس باعث بهبود این عارضه می‌شود.

- افزایش اوریک اسید:

این عارضه بیشتر با سیکلوسپورین دیده می‌شود. تغییر سیکلوسپورین به تاکرولیموس در کنترل هایپراوریسمی کمک کننده است. در صورت لزوم می‌توان داروهای پایین آورنده‌ی اسید اوریک خون را تجویز کرد. در صورتی که رژیم ایمنونوساپرسور بیمار حاوی آزاتیوپرین است به تداخل آزاتیوپرین و آلپورینول دقت شود. در صورتی که بیمار به هر دلیل نیازمند تجویز ACEI یا ARB است، داروی انتخابی لوزارتان است زیرا سبب دفع اوریک اسید از ادرار می‌شود.

- هایپرلیپیدمی:

این عارضه با سیکلوسپورین بیشتر از تاکرولیموس دیده می‌شود. استاتین‌ها (با یا بدون ازتمایب) به عنوان انتخاب اول در این موارد هستند. جهت جزئیات اطلاعات در مورد نحوه تجویز داروها به بخش دیس لیپیدمی در فصل ۵ مراجعه شود.

- عوارض گوارشی (بی اشتها، درد گوارشی، تهوع، استفراغ، اسهال):

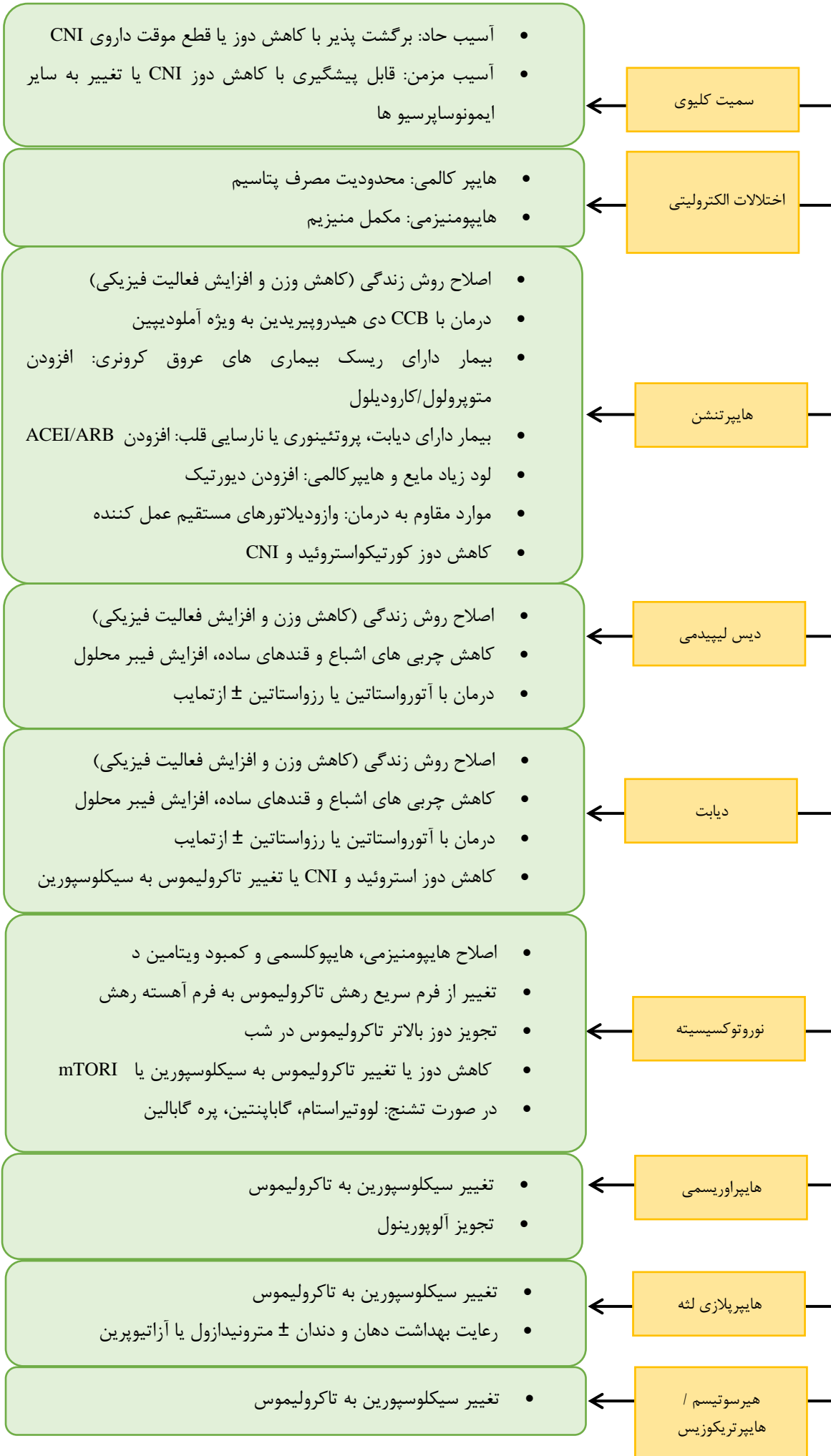
این عوارض بیشتر با تاکرولیموس گزارش شده است. تا جایی که امکان دارد و عوارض خفیف باشد مصرف دارو ادامه پیدا کند.

- سمیت کبدی:

افزایش آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین ممکن است ایجاد شود که با کاهش دوز یا قطع موقت دارو قابل برگشت است.

- عوارض متابولیک به صورت اختلال در قند خون:

با تاکرولیموس بیشتر از سیکلوسپورین دیده می‌شود و در صورت نیاز میتوان تاکرولیموس را به سیکلوسپورین تغییر داد. علاوه بر این استفاده از داروهای پایین آورنده قند خون به کنترل قند بیماران کمک میکند. برای اطلاعات بیشتر در این خصوص به بخش دیابت در فصل ۵ مراجعه شود.



تداخلات دارویی CNI و مدیریت آن ها

CNI ها توسط آنزیم های سیتوکروم P450 (CYP450) ایزوآنزیم های 3A4 و 3A5 در کبد و روده متابولیزه می شوند. از این رو داروهایی که این سیستم آنزیمی را تحت تاثیر قرار می دهند می توانند غلظت خونی این داروها را افزایش یا کاهش دهند. مهار کننده های CYP450 3A4/5 باعث افزایش سطح خونی CNI و القا کننده های CYP450 3A4/5 باعث کاهش سطح خونی CNI می گردند. همچنین مهار کننده های P-گلایکوپروتئین (Pgp) نیز موجب افزایش غلظت CNI و القا کننده های Pgp باعث کاهش سطح خونی CNI می شوند. داروهای مهار کننده القا کننده قوی آنزیم های CYP450 و Pgp در جدول شماره ۳۷ لیست شده اند. همچنین تداخلات مهم در ادامه به تفصیل بررسی شده اند.

جدول شماره ۳۷: لیست داروهای مهار کننده و القا کننده قوی CYP450 و Pgp

Pgp			CYP450		
داروهای القا کننده قوی	داروهای مهار کننده قوی		داروهای القا کننده قوی	داروهای مهار کننده قوی	
ریفامپین	کلاریترومایسین	سیکلوسپورین	ریفامپین	کلاریترومایسین	ایتراکونازول
کاربامازپین	اریترومایسین	تاکرولیموس	کاربامازپین	اریترومایسین	کتوکونازول
(فوس) فنی توئین	وراپامیل	ایتراکونازول	(فوس) فنی توئین	ایماتینیب	وریکونازول
فنوباریتال	کینیدین	کتوکونازول	فنوباریتال	سانیتینیب	پساکونازول
وین بلاستین	آبیراترون	مهار کننده های پروتئاز	پریمیدون	نیلوتینیب	مهار کننده های پروتئاز
دوکسوروبیسین	ایماتینیب	داکالتاسویر	وین بلاستین	لاپاتینیب	آتاناناویر
علف چای یا هوفاریقون	سانیتینیب	لدیپاسویر	دوکسوروبیسین	آب گریپ فروت	لوپیناویر
	نیلوتینیب	ولپاتاسویر	علف چای یا هوفاریقون		
	لاپاتینیب	تاموکسیفن			

مهار کننده های CYP450:

در صورت اضافه شدن دارو یا مکملی با اثر مهار متابولیسم CNI، افزایش غلظت CNI رخ می دهد و لازم است دوز آن ها کاهش یابد و سطح خونی آن ها به دقت پایش گردد. به عنوان مثال مصرف همزمان سیکلوسپورین با وریکونازول نیازمند کاهش دوز سیکلوسپورین در حد ۵۰-۸۰ درصد است. در تجویز همزمان تاکرولیموس با وریکونازول دوز تاکرولیموس باید به یک سوم دوز اولیه کاهش یابد. داروهایی از قبیل کلاریترومایسین، وراپامیل و آمیودارون غلظت سیکلوسپورین را ۲-۳ برابر افزایش می دهند. اثر مهار متابولیسم معمولا سریع و بعد از مصرف ۱-۲ دوز داروی مهار کننده بروز می کند.

- آنتی میکروبیال ها: از داروهای ضد قارچ، خانواده آزول ها می توانند غلظت CNI را افزایش دهند. این تداخل با تمامی اعضای این خانواده شامل ایتراکونازول، فلوکونازول، کتوکونازول، پسوکونازول و وریکونازول رخ می دهد و کاهش دوز CNI نیاز است. هنگامی که دوره ی پیشگیری با داروهای ضد قارچ تمام شد، سطح سرمی CNI باید با فرکانس بیشتری پایش گردد

زیرا ممکن است سطح خونی آن‌ها به دلیل حذف اثر مهارى داروى ضد چارچ افت کند. از آنتى رتروویروس ها، خانواده مهار کننده‌هاى پروتئاز همانند لوپیناویر، ریتوناویر، آتازاناویر می‌توانند سبب افزایش سطح خونی CNI شوند. از ماکرولیدها، کلاریترومایسین و اریترومایسین موجب افزایش سطح خونی CNI می‌شوند. آزیترومایسین از این گروه تداخل کمتر و قابل اغماض از نظر بالینی دارد. سایر آنتى باکتریال‌ها مانند کلرامفنیکل، لووفلوکساسین، نورفلوکساسین، مترونیدازول و تتراسایکلین با شدت کمتری با CNI تداخل دارند.

- داروهای قلبی عروقی: از بین داروهای آنتی‌آریتمی، لیدوکائین و کینیدین می‌توانند سبب افزایش سطح خونی CNI شوند. از مهارکننده‌های کانال کلسیمی، دیلتیازم و وراپامیل موجب افزایش سطح خونی CNI می‌شوند. آملودیپین با شدت کمتری با این داروها تداخل دارد. کارودیلول، پروپرانولول، دی‌پیریدامول تا حدودی ممکن است باعث افزایش غلظت خونی CNI گردند.
- داروهای گوارشی: سایمتیدین، اپریتانت، متوکلوپرامید و دمپریدون موجب افزایش جذب CNI میشوند. از بین مهارکننده‌های پمپ پروتون، امپرازول و لنسوپرازول می‌توانند سطح خونی تاکرولیموس را افزایش دهند. پنتوپرازول و رابپرازول تداخل کمتری دارند.
- داروهای هورمونی: فرآورده‌های استروژنی، تستوسترونی و دانازول می‌توانند موجب افزایش سطح خونی CNI شوند.
- سایر داروها: آلپورینول و کلشی سین موجب افزایش سطح خونی سیکلوسپورین می‌شوند.
- مواد غذایی: مهمترین تداخل در این دسته تداخل گریپ فروت با CNI است. مصرف گریپ فروت در بیماران تحت درمان با این داروها ممنوع است.

الفاکننده‌های CYP450:

در صورت اضافه شدن داروهای الفاکننده‌ی متابولیسم CNI، به دلیل افت غلظت خونی CNI لازم است دوز آن‌ها افزایش یابد و سطح خونی آن‌ها به دقت پایش گردد. به عنوان مثال در صورت مصرف همزمان سیکلوسپورین با کاربامازپین یا ریفامپین به ترتیب نیاز به افزایش دو برابر و چهار برابری در دوز سیکلوسپورین است. آنتی بیوتیکی مثل نفسیلین می‌تواند غلظت سرمی سیکلوسپورین را تا ۷۰ درصد کاهش دهد. اثر القای متابولیسم یک اثر تاخیری است و بسته به نیمه‌ی عمر داروی القا کننده معمولاً حدود ۲-۳ روز بعد از اضافه شدن دارو، اثر آن تظاهر می‌نماید. همچنین در بعضی از موارد ممکن است تا چند هفته بعد از قطع داروی تداخل‌گر، تداخل باقی بماند که نیاز به پایش دقیق و منظم سطح خونی CNI دارد.

- ضد تشنج‌ها: کاربامازپین، فنی توتین، فنوباربیتال، پریمیدون سبب کاهش غلظت خونی CNI می‌شوند.
- آنتی میکروبیال‌ها: ریفامپین و ریفابوتین شدیداً سطح خونی CNI را کاهش می‌دهند. پیرازینامید و اتامبوتول نیز ممکن است سطح این داروها را کاهش دهند. تداخل ایزونیاژید با CNI از نظر کلینیکی قابل اغماض است. نفسیلین و کلوزاسیلین هم ممکن است سطح خونی CNI را کاهش می‌دهند.
- داروهای گوارشی: اکثریتابید می‌تواند سطح سیکلوسپورین خوراکی را کاهش دهد. اورلیستات با کاهش جذب گوارشی سیکلوسپورین ممکن است سطح خونی سیکلوسپورین را کاهش می‌دهد. سولفاسالازین سبب کاهش غلظت سرمی سیکلوسپورین می‌شود.
- داروهای گیاهی: هوفاریقون (علف چای، St. John's wort) در داروخانه‌های ایران با نام قطره هایپیران، قرص نروکسین، کپسول هایپیکوم و قرص پرفوران موجود است. مصرف فرآورده‌های حاوی این گیاه سبب القای متابولیسم CNI و کاهش

غلظت خونی آن‌ها می‌شوند. گیاه اکیناسه، علاوه بر تقویت سیستم ایمنی، باعث القای ایزوآنزیم 3A4 می‌شود. به همین دلایل، مصرف این گیاهان در بیماران تحت درمان با CNI ممنوع است.

سمیت تجمعی و یا اثرات سینرژیک:

- سمیت کلیوی CNI در مصرف همزمان با آمینوگلیکوزیدها، آمفوتریسین بی، ونکومایسین، ضد درد های غیر استروئیدی، کلیستین، سولفونامیدها، فنوفیبرات و مشتقات آن افزایش می‌یابد.
- ریسک بروز رابدومیولیز در مصرف همزمان سیکلوسپورین با استاتین‌ها به علت کاهش متابولیسم استاتین‌ها افزایش می‌یابد.
- هایپرپلازی لثه در مصرف همزمان سیکلوسپورین با نیفدیپین و فنی توئین افزایش می‌یابد.
- ریسک بروز هایپرکالمی در مصرف همزمان CNI با دیورتیک‌های نگهدارنده‌ی پتاسیم (اسپیرونولاکتون، اپلرون، آمیلوراید، تریامترن)، ACEI/ARB، مکمل‌های پتاسیم و دریافت زیاد پتاسیم غذایی افزایش می‌یابد.
- ریسک QTC prolongation در مصرف همزمان تاکرولیموس با فلوکونازول، وریکونازول، کینین/کینیدین، آمیودارون، اکترئوتاید، پیموزاید، هالوپریدول و لووفلوکسازین افزایش می‌یابد.
- ریسک بروز هایپرگلیسمی در مصرف همزمان تاکرولیموس و کورتیکواستروئیدها افزایش می‌یابد.
- افزایش ریسک سرکوب مغز استخوان در مصرف همزمان CNI با داروهای مزالامین و کلوزاپین افزایش می‌یابد.

اثر CNI بر سایر داروها

- تاکرولیموس با مکانیسم احتمالی مهار Pgp و CYP3A4 سبب افزایش سمیت ناشی از کلشی‌سین می‌شود.
- تاکرولیموس سبب افزایش غلظت سیلدنافیل و افت فشار خون می‌شود.
- CNI سبب افزایش ریسک بروز سرکوب مغز استخوان به ویژه نوتروپنی در مصرف همزمان با کلوزاپین می‌شود. بنابراین مانیتور خونی باید با تواتر بیشتری انجام شود.
- CNI موجب افزایش غلظت استاتین‌ها می‌شوند. پراواستاتین و فلوواستاتین کمترین تداخل را با این داروها دارند. از استاتین‌های موجود در ایران کمترین تداخل با اتورواستاتین (در مقایسه با لوواستاتین و سیمواستاتین) است. توصیه می‌شود در صورت امکان دوز ۱۰ تا حداکثر ۲۰ میلی‌گرم از اتورواستاتین در بیماران دریافت‌کننده‌ی CNI تجویز گردد. در صورت نیاز می‌توان دوز بالاتری از استاتین در کنار تاکرولیموس (و نه سیکلوسپورین) تجویز کرد که در این صورت بیمار باید از نظر علائم بالینی و آزمایشگاهی بروز میوپاتی پایش گردد. (۱۳۳)

در صورت اضافه شدن هر کدام از داروهای فوق به رژیم دارویی بیمار با تیم فارماکوتراپی مشاوره شود تا پایش و تصمیمات لازم برای سطح خونی داروهای بیمار انجام شود و یا در صورت نیاز محاسبات فارماکوکینتیک انجام گیرد.

آنتی متابولیت ها

مایکوفنولات

جایگاه مصرف و دوز بندی

یکی از داروهای اصلی در رژیم ایمنوساپرسیو نگه دارنده بیماران به منظور جلوگیری از رد پیوند است. با دوز ۳۶۰ میلی گرم مایکوفنولات سدیم و یا ۵۰۰ میلی گرم مایکوفنولات موفتیل به صورت یک بار تا چهار بار در روز از روز بعد عمل (بر حسب سطح گلبول های سفید، سطح پلاکت و یا وجود عفونت) برای بیمار شروع می شود و با پایش موارد ذکر شده تا رسیدن به دوز مورد نیاز بر حسب زمان بعد پیوند افزایش میابد. (جدول شماره ۲)

جهت جلوگیری از هم پوشانی عوارض خونی مایکوفنولات و تایموگلوبولین، در حین دریافت تایموگلوبولین مایکوفنولات میتواند قطع شود و یا دوز دارو به ۵۰۰ mg QD-BD کاهش یابد. توجه شود که از روز اول بعد پیوند، بر حسب شرایط بیمار حداقل یکی از داروهای آنتی متابولیت یا CNI در کنار متیل پردنیزولون شروع شود و تعویق شروع هر یک از داروهای آنتی متابولیت یا CNI بهتر است بیش از ۶ روز نباشد.

اشکال دارویی

این دارو شامل دو ملح مایکوفنولات موفتیل و مایکوفنولات سدیم است. مایکوفنولات موفتیل به صورت کپسول های ۲۵۰ میلی گرمی و قرص های ۵۰۰ میلی گرمی و مایکوفنولات سدیم به شکل قرص های دارای پوشش روده ای ۱۸۰ و ۳۶۰ میلی گرمی است. پودر برای تهیه سوسپانسون خوراکی با دوز ۲۰۰ میلی گرم در یک سی سی و آمپول ۵۰۰ میلی گرمی آن به صورت تک نسخه ای موجود است.

توصیه می شود به علت تفاوت در میزان جذب فرمولاسیون های مختلف، از تغییر برند دارویی بیمار خودداری شود و در صورتی که نیاز به تغییر برند وجود داشته حتما بیمار از نظر عملکرد کبد و عوارض دارویی تحت نظر قرار گیرد. تنظیم دوز این دارو بر اساس سطح زیر منحنی غلظت-زمان (AUC^{11}) است اما چون چندین بار نمونه گیری خونی برای محاسبه آن نیاز است، تنظیم دوز این دارو در شرایط کنونی تنها بر اساس شرایط کلینیکی و عوارض دارویی انجام می گیرد.

نحوه تجویز

مصرف این دارو از راه خوراکی است. این دارو با معده خالی بهترین جذب را دارد بنابراین توصیه می شود بیمار با حداقل فاصله ای یک ساعت قبل یا دو ساعت بعد از غذا مصرف شود.

سایر راه های تجویز

در صورت نیاز به تجویز از راه گاوژ، در صورت در دسترس بودن، فرم سوسپانسیون مایکوفنولات موفتیل تجویز شود. در شرایط خاص می توان با رعایت نکات مربوط به حفاظت شخصی، قرص مایکوفنولات موفتیل (ولی نه مایکوفنولات سدیم) را بدون کوبیدن در سرنگ گاوژ انداخته و به آن آب اضافه کرد و تکان داد و پس از باز شدن قرص آن را گاوژ کرد.

☒ توجه شود که مایکوفنولات جزو داروهای پرخطر میباشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۳۶ رعایت گردد.

¹¹ Area Under the Concentration-Time Curve

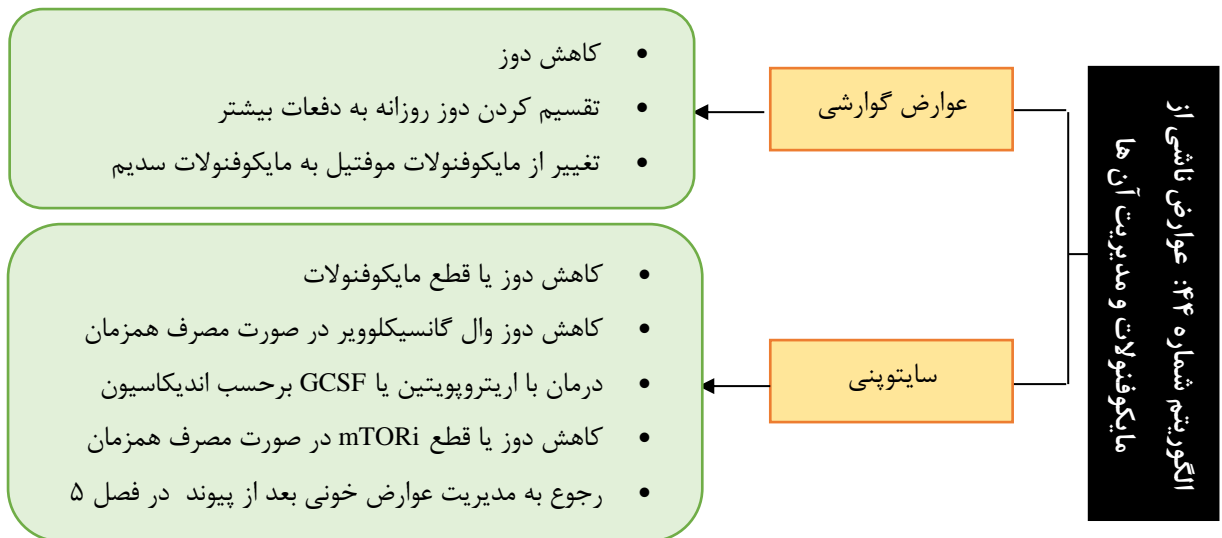
مصرف در بارداری و شیردهی

مایکوفنولات به دلیل ریسک بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در بارداری منع مصرف دارد. در صورتی که خانم تحت درمان با مایکوفنولات، تصمیم به بچه‌دار شدن داشته باشد، باید حداقل ۶ هفته قبل از بارداری مایکوفنولات قطع شود و در صورت نیاز با آزاتیوپرین جایگزین گردد. در طی این ۶ هفته نیز از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری (حداقل دو روش) استفاده گردد. در آقایانی که تحت درمان با این دارو هستند و قصد بچه‌دار شدن دارند، قطع دارو و جایگزینی آن با آزاتیوپرین توصیه می‌شود. استفاده از مایکوفنولات در آقایان در فاز قبل از اقدام به بارداری با نگرانی‌های کمتری در مقایسه با بانوان همراه است. (۱۵۶)

استفاده از داروی مایکوفنولات، در طی شیردهی پیشنهاد نمی‌شود.

عوارض جانبی و نحوه برخورد با آن‌ها

- عوارض گوارشی: این عوارض بیشتر به صورت تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکمی و به ندرت به صورت یبوست، نفخ، زخم و خونریزی‌های گوارشی بروز می‌کنند. در صورت بروز این عارضه، کاهش موقت دوز یا تقسیم دوز روزانه به ۳-۴ دوز می‌تواند کمک کننده باشد. به عنوان مثال دوز یک گرم دو بار در روز به ۵۰۰ mg چهار بار در روز تبدیل شود. راهکار دیگر تغییر فرم مایکوفنولات موفتیل به مایکوفنولات سدیم است که قرص‌های آن دارای پوشش روده ای است. در صورتی که اسهال بیمار به صورت شدید تداوم داشت، از ادامه‌ی مصرف دارو به خصوص با دوز بالا خودداری شود و موقتاً دوز دارو کاهش داده شود یا دارو قطع شود زیرا ادامه‌ی مصرف مایکوفنولات در این شرایط باعث افزایش ریسک کولیت می‌گردد.
- سرکوب مغز استخوان: علاوه بر افت تمام رده‌های خونی، نوعی آنمی با نام pure red cell aplasia با علائم خستگی، رنگ پریدگی و بی‌قراری در بیماران دریافت‌کننده‌ی مایکوفنولات خصوصاً در کنار سایر ایمونوساپرسیوها مانند CNI دیده می‌شود. سرکوب مغز استخوان در هر زمانی در حین درمان ممکن است بروز کند ولی غالباً به صورت تاخیری رخ می‌دهد. خوشبختانه سرکوب مغز استخوان با کاهش دوز یا قطع دارو برگشت‌پذیر است. بنابراین در صورتی که PLT به کمتر از ۱۵۰۰۰۰ عدد در میکرولیتر، WBC به کمتر از ۴۰۰۰ عدد در میکرولیتر و یا ANC به کمتر از ۲۰۰۰ عدد در میکرولیتر رسید، دوز مایکوفنولات باید کاهش داده شود. در صورت کاهش PLT به کمتر از ۲۵۰۰۰ عدد در میکرولیتر، WBC به کمتر از ۱۰۰۰ و ANC به کمتر از ۵۰۰ دارو باید تا زمان نرمال شدن مجدد شمار سلول‌های خونی قطع شود. در زمان کاهش دوز یا قطع دارو، ریسک رد پیوند در نظر گرفته شود و در صورت بروز عفونت‌های فرصت طلب در زمان سرکوب مغز استخوان، درمان با آنتی‌بیوتیک مناسب انجام شود. جهت اطلاعات تکمیلی به الگوریتم شماره ۳۸ در فصل ۵ مراجعه شود.



تداخلات دارویی

- سیکلوسپورین با مهار سیکل انتروهپاتیک موجب کاهش جذب مجدد متابولیت فعال مایکوفنولات می شود و فراهمی زیستی مایکوفنولات را کاهش می دهد.
- کلستیرامین و کلستپول سبب کاهش زیاد سطح داروی فعال میشود بنابراین مصرف شان در بیماران دریافت کننده مایکوفنولات ممنوع است.
- آنتی اسیدها شامل منیزیم هیدروکساید، منیزیم کربنات و کلسیم کربنات سبب کاهش سطح مایکوفنولات میشوند. بنابراین توصیه میشود فاصله زمانی بین تجویز این دارو ها تا حد ممکن افزایش یابد. (حداقل با فاصله دو ساعت)
- طبق مطالعات قبلی، مصرف املاح آهن، کلسیم، منیزیم، زینک و دیگر کاتیون های دو یا سه ظرفیتی به دلیل احتمال اتصال به مایکوفنولات و کاهش جذب گوارشی آن با فاصله ۲-۳ ساعت پیشنهاد میشود. هرچند در مطالعات اخیر این تداخل اثبات نشده است ولی به دلیل عدم اندازه گیری سطح خونی دارو، پیشنهاد میشود مصرف مایکوفنولات با فاصله از کاتیون های چند ظرفیتی باشد.
- داروی سولامر نیز به دلیل کاهش سطح مایکوفنولات بایستی با دو ساعت فاصله از مایکوفنولات مصرف شود.
- داروهایی که ترشح توپولار دارند (مانند آسیکلوویر و گانسیکلوویر) می توانند ترشح مایکوفنولات را مختل کنند و سطح مایکوفنولات را در استفاده همزمان در بدن افزایش دهند.
- داروهای مهارکننده پمپ پروتون: این داروها به خصوص پنتوپرازول می تواند باعث کاهش سطح سرمی مایکوفنولات موفتیل گردند. این تداخل در مورد مایکوفنولات سدیم گزارش نشده است، بنابراین در صورتی که بیمار به دلایلی کاندید انتخابی دریافت حتمی PPI باشد، مایکوفنولات سدیم نسبت به مایکوفنولات موفتیل ارجح است.
- در مصرف همزمان مایکوفنولات با بقیه داروهایی که سبب سرکوب مغز استخوان می شوند (مانند گانسیکلوویر)، در صورت افت تعداد WBC و پلاکت ها، ابتدا دوز مایکوفنولات کاهش داده شود. همچنین در صورت بروز عفونت سایتومگالوویروس و درمان القایی با گانسیکلوویر، کاهش موقتی دوز یا قطع موقتی مایکوفنولات پیشنهاد می گردد.

- غذا پیک غلظتی میکوفنولات را کاهش می‌دهد و تا یک ساعت به تاخیر می‌اندازد ولی تأثیری بر پروفایل کلی سطح زیر منحنی غلظت-زمان میکوفنولات ندارد. با این وجود، توصیه می‌شود دارو ۱ ساعت قبل یا ۲ ساعت بعد از غذا مصرف گردد.

آزاتیوپرین

جایگاه مصرف و دوز بندی

از داروهای ایمنوساپرسیو نگه دارنده که به عنوان جایگزین میکوفنولات جهت پیشگیری از رد پیوند کاربرد دارد. در مطالعات مقایسه‌ای میکوفنولات و آزاتیوپرین، اثربخشی میکوفنولات بیشتر و عوارض آن کمتر از آزاتیوپرین بوده است. به همین دلیل آزاتیوپرین در مواردی که تجویز میکوفنولات امکان پذیر نباشد به عنوان جایگزین انتخاب می‌شود. برای مثال در خانم‌های باردار که میکوفنولات به دلیل اثرات تراتوژنیک آن منع مصرف دارد، می‌توان آزاتیوپرین را جایگزین نمود. همچنین در بیماران که عوارض گوارشی میکوفنولات مشکل ساز بوده و راه حل‌های ارائه شده کارساز نبوده، می‌توان از آزاتیوپرین به عنوان جایگزین میکوفنولات استفاده نمود.

دوز معمول آزاتیوپرین ۱-۳ mg/kg یک بار در روز است. در صورتی که آزاتیوپرین به جای میکوفنولات همراه با تاکرولیموس تجویز می‌شود، بهتر است دوز تاکرولیموس افزایش داده شود و سطح سرمی آن در نیمه بالایی سطح هدف دارو بر اساس مدت زمان گذشته از پیوند حفظ گردد. (به جدول شماره ۳ مراجعه شود)

اشکال دارویی

قرص های ۵۰ میلی گرمی در بازار دارویی وجود دارد.

نحوه تجویز

مصرف این دارو همراه یا بدون غذا تأثیری در کینتیک دارو ندارد. بهتر است جهت کاهش عوارض گوارشی بعد از غذا و در دوزهای منقسم مصرف شود.

سایر روش های تجویز

در صورت نیاز به گاوآژ، قرص داخل سرنگ حاوی ۱۰ سی سی آب قرار داده شده و حدود ۵ دقیقه هم زده شود. ☒ توجه شود که آزاتیوپرین جزو داروهای پرخطر میباشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۳۶ رعایت گردد.

مصرف در بارداری و شیردهی

دارو در خانم‌های باردار ایمن است ولی پیشنهاد می‌شود در خانم‌های باردار در صورت امکان براساس وضعیت ایمنولوژیک بیمار از دوزهای کمتر از ۲ mg/kg روزانه استفاده شود. (۱۶۱)

دارو در شیردهی ایمن است ولی ترجیحاً تا ۴ ساعت بعد از تجویز دارو شیردهی انجام نشود.

عوارض جانبی و نحوه برخورد با آن ها

- عوارض هماتولوژیک:

آزاتیوپرین موجب سرکوب مغز استخوان می‌گردد. این عارضه معمولا به صورت تاخیری (حداقل ۳-۶ ماه بعد از شروع دارو) بروز می‌کند و این عوارض وابسته به دوز آزاتیوپرین بوده و غالبا با کاهش دوز یا قطع دارو برگشت‌پذیر است. جهت اطلاعات بیشتر به بخش مشکلات خونی در فصل ۵ مراجعه شود.

- سمیت کبدی:

به صورت کلستاتیک، هیپاتوسلولار و یا هر دو مدل رخ می‌دهد. سن و وزن بالا از ریسک فاکتورهای بروز این عارضه هستند. این عارضه اغلب با قطع مصرف آزاتیوپرین برگشت‌پذیر است. اگر بیمار علائم بالینی زردی را در مصرف آزاتیوپرین نشان داد یا سطح ترانس آمینازها به بیش از سه برابر حد نرمال رسید دوز آزاتیوپرین باید کاهش یابد و یا به طور کلی قطع شود.

یکی از عوارض نادر آزاتیوپرین، sinusoidal obstruction syndrome (SOS) یا همان veno-Occlusive disease (VOD) است که در صورت بروز، آزاتیوپرین باید قطع شود و مصرف آن مجددا شروع نشود.

- عوارض گوارشی:

این دارو می‌تواند منجر به تهوع، استفراغ و اسهال شود. ریسک این عارضه در خانم‌ها و در بیماران با التهاب روده بیشتر است. همچنین این عارضه وابسته به دوز بوده و با کاهش دوز برگشت‌پذیر است. تجویز دارو بعد از غذا یا به صورت منقسم می‌تواند در کاهش عوارض جانبی موثر باشد.

تداخلات دارویی

- آلپورینول: با مهار متابولیسم آزاتیوپرین موجب تجمع آزاتیوپرین و در نتیجه بروز لوکوپنی و سرکوب شدید مغز استخوان می‌شود. در این شرایط در صورت ضرورت تجویز آلپورینول، دوز آزاتیوپرین باید به یک چهارم یا یک سوم دوز معمول کاهش یابد.
- ریباویرین: سبب افزایش غلظت متابولیت های فعال آزاتیوپرین و متعاقبا افزایش سمیت دارو میشود. بهتر است از داروهای جایگزین استفاده شود.
- کوتریموکسازول: در مصرف همزمان باید توجه بیشتری به عوارض سرکوب مغز استخوان شود.

مهار کننده های تارگت راپامایسین (mTORis)

سیرولیموس

جایگاه مصرف و دوزبندی

mTORi به عنوان داروی ایمونوساپرسیو نگه دارنده در برخی شرایط از جمله نارسایی کلیوی، بدخیمی های بعد پیوند، هیپاتوسلولار کارسینوما و سایتومگالوویروس راجعه کاربرد دارند. سیرولیموس با دوز ۱ تا ۲ میلی‌گرم روزانه شروع شده و در ادامه برحسب سطح خونی دوز دارو تنظیم می‌شود. اطلاعات تفصیلی در مورد پروتکل های مربوطه در فصل ۱ و الگوریتم های شماره ۴ تا ۸ بیان شده است.

سطح خونی

برای تنظیم دوز دارو از اندازه گیری سطح خونی استفاده می‌شود. با توجه به نیمه عمر بالای دارو، سطح خونی ۱۴-۷ روز بعد از شروع یا تغییر دوز آن اندازه‌گیری می‌شود.

اشکال دارویی

قرص ۱ میلی گرمی در ایران موجود است.

نحوه تجویز

پیشنهاد می شود زمان تجویز سیرولیموس نسبت به غذا ثابت باشد. همچنین در صورتی که رژیم ایمنوساپرسیو بیمار حاوی سیکلوسپورین است، سیرولیموس باید ۴ ساعت بعد از دوز صبحگاهی سیکلوسپورین تجویز گردد. ☒ توجه شود که سیرولیموس جزو داروهای پرخطر میباشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۳۶ رعایت گردد.

مصرف در بارداری و شیردهی

به دلیل عدم وجود مطالعات کافی در مورد مصرف این داروها در دوران بارداری، درطول مصرف دارو در بیماران در سنین بارداری، از روش های ایمن پیشگیری از بارداری استفاده شود. همچنین پیشنهاد می شود تا ۱۲ هفته بعد از قطع دارو نیز از روش های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده شود. از طرفی سیرولیموس می تواند سبب آزوسپرمی برگشت پذیر و کاهش سطح خونی تستوسترون در آقایان شود. این دارو در آقایان حداقل از ۶ هفته قبل از اقدام به بچه دار شدن باید قطع شود. (۱۶۲) میزان ترشح سیرولیموس در شیر مشخص نمی باشد. با در نظر گرفتن ریسک مواجهه ی نوزاد با دارو و مزایای درمان مادر تصمیم گیری شود.

اورولیموس

جایگاه مصرف و دوزبندی

به عنوان داروی ایمنوساپرسیو نگه دارنده در برخی شرایط از جمله نارسایی کلیوی، بدخیمی های بعد پیوند، هپاتوسلولار کارسینوما و سایتومگالوویروس راجعه کاربرد دارد. با دوز ۰/۷۵ تا ۱/۵ میلی گرم دو بار در روز بر حسب پروتکل شروع شده و در ادامه برحسب سطح خونی دوز دارو افزایش داده می شود. اطلاعات تفصیلی در مورد پروتکل های مربوطه در فصل ۱ و الگوریتم های شماره ۴ تا ۸ بیان شده است.

سطح خونی

با توجه به نیمه عمر دارو، سطح خونی ۴ تا ۵ روز بعد از شروع یا تغییر دوز آن اندازه گیری می شود. سطح هدف اورولیموس بر حسب نوع پروتکل و نیز زمان شروع دارو متفاوت است.

اشکال دارویی

قرص های ۰/۲۵ و ۰/۷۵ در حال حاضر موجود است و در بیماران پیوندی کاربرد دارد. توجه شود دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرمی به عنوان داروی آنتی نئوپلاستیک کاربرد دارد. ☒ توجه شود که اورولیموس جزو داروهای پرخطر میباشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۳۶ رعایت گردد.

مصرف در بارداری و شیردهی

تا ۸ هفته بعد از قطع دارو در خانم‌ها و ۴ هفته بعد از قطع دارو در آقایان، از روش مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده شود.

عوارض داروهای mTORi و نحوه برخورد با آن‌ها

• زخم‌های دهانی:

این زخم‌ها معمولاً ضایعات سفید یا خاکستری با قطر کمتر یا مساوی یک سانتی‌متر هستند که در قسمت داخلی لب، قسمت وسطی و خارجی زبان یا کام نرم ایجاد می‌شوند. برخلاف ضایعات ویروسی در لثه و زیر زبان ایجاد نمی‌شوند. این عارضه در اوایل تجویز mTORi (حدود یک هفته بعد از شروع) دیده می‌شود و وابسته به دوز و سطح خونی دارو است.

توصیه می‌شود در صورتی که سطح دارو بالاتر از سطح هدف توصیه شده است، دوز دارو تا رسیدن به سطح خونی هدف کاهش یابد. رعایت بهداشت دهان و دندان، پرهیز از مصرف الکل، غذاهای اسیدی، غذاهای تند یا داغ، مسواک زبر و خمیردندان‌های با طعم تند در کاهش عارضه موثر هستند. همچنین استفاده از اشکال موضعی دهانی کورتیکواستروئیدها یا ضد التهاب‌های غیراستروئیدی یا بی‌حس کننده‌های موضعی برای کنترل درد موثر هستند. در صورت ضرورت، تجویز کورتیکواستروئید سیستمیک، قرص کلشی سین، پنتوکسی فیلین و آزاتیوپرین می‌تواند کمک‌کننده باشد. (۱۶۳)

• ناخیر در التیام زخم:

سن و وزن بالا، دیابت، سوء تغذیه، مصرف داروهای ضدانعقاد و کورتیکواستروئید، دریافت تایم‌گلوبولین در فاز القایی و زمان جراحی طولانی ریسک فاکتورهای بروز این عارضه هستند. راه کنترل این عارضه تاخیر در شروع دارو به مدت ۳ تا ۷ روز بعد از پیوند، اجتناب از دوز بارگیری، کاهش وزن قبل از پیوند در افراد چاق، کاهش دوز سریع‌تر کورتیکواستروئید و کنترل قند خون در بیماران دیابتی است. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، انجام پیوند قبل از شروع دیالیز نیز ریسک تاخیر در بهبود زخم را کاهش می‌دهد. در صورتی که بیمار در حال مصرف mTORi و کاندید جراحی است، دارو یک هفته قبل از جراحی قطع شده و شروع دارو حداقل دو هفته پس از جراحی وسیع و بهبود کافی زخم به تاخیر افتد.

• سرکوب مغز استخوان (لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و آنمی):

لکوپنی و ترومبوسیتوپنی غالباً همزمان با هم رخ می‌دهند و با گذشت زمان بهبود می‌یابد. در صورت افت شدید سلول‌های خونی نیاز به قطع دارو است. در صورت نیاز برای کنترل لکوپنی از فیلگراسیتیم و برای کنترل آنمی از مشتقات آهن و اریتروپوئتین استفاده می‌گردد. آنمی ناشی از این دارو به صورت میکروسیتیک و همراه با کاهش آهن است. این عارضه وابسته به دوز است و با کاهش دوز و غلظت خونی دارو یا تنظیم دوز داروهای همراه که دارای این عارضه هستند (مانند مایکوفنولات) قابل کنترل است. جهت اطلاعات تفصیلی به الگوریتم‌های شماره ۳۸ تا ۴۰ در فصل ۵ مراجعه شود.

• عوارض متابولیک:

هایپرلیپیدمی به ویژه هایپرتری‌گلیسریدمی از عوارض mTORi است. رعایت رژیم غذایی و فعالیت بدنی برای تمام بیماران توصیه می‌شود. این عارضه با تجویز آترواستاتین یا فیبرات‌ها قابل کنترل است. در صورتی که عملکرد کلیه بیمار قابل قبول است فنوفیبرات، فیبرات انتخابی است. در صورت کاهش عملکرد کلیوی جم فیبروزیل در بین فیبرات‌ها انتخاب می‌شود. این داروها همانند CNI می‌توانند باعث افزایش ریسک هایپرگلاسمی و وقوع دیابت شوند و رعایت رژیم غذایی و فعالیت بدنی توصیه می‌شود. جهت اطلاعات تفصیلی به بخش اختلالات متابولیک در فصل ۵ مراجعه شود.

- پروتئینوری:

پیشنهاد می‌شود این داروها در بیمارانی مدنظر قرار گیرد که قبل از شروع این داروها مقدار دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته کمتر از ۸۰۰ میلی‌گرم و GFR تخمینی بیشتر از ۴۰ ml/min داشته باشند. در صورت بروز پروتئینوری، می‌توان از درمان‌های معمول کاهش پروتئین اوری مانند تجویز ACEi و ARB، کاهش وزن، کاهش چربی خون با استاتین‌ها، ترک سیگار و کنترل رژیم غذایی استفاده کرد. هر چند استفاده از ACEi ها در ترکیب با mTORi به دلیل افزایش ریسک آنژیوادم توصیه نمی‌شود و بهتر است از ARB استفاده شود.

- ادم اندام تحتانی:

در صورت بروز این عارضه، می‌توان با محدودیت مصرف نمک، اجتناب از مصرف همزمان CCB دی‌هیدروپی‌ری‌دین و تجویز دیورتیک آن را کنترل کرد.

- افزایش ریسک عفونت‌های فرصت طلب مانند PJP یا PCP:

با توجه به افزایش ریسک بروز این عفونت با mTORi پیشنهاد می‌شود طول دوره‌ی پیشگیری PJP یا PCP با کوتریموکسازول در بیمارانی که رژیم دارویی آنها حاوی mTORi است حداقل یک سال باشد. (۱۱۴)

- عوارض ریوی پنومونیت یا بیماری اینترستیشیال ریوی (ILD)^{۱۱۱}:

مهم‌ترین علائم بالینی آن شامل سرفه‌های خشک، تنگی نفس فعالیتی، تب، تعریق شبانه، هموپتزی و خستگی هستند. این عارضه به طور متوسط ۲ تا ۶ ماه بعد از شروع دارو رخ می‌دهد. بهتر است از تجویز این دارو در بیماران با مشکلات ریوی زمینه‌ای اجتناب شود. در صورت بروز ILD گرید ۱ (بدون علائم بالینی) بیمار هر ۴ تا ۸ هفته از نظر عملکرد ریوی با رادیوگرافی ساده قفسه سینه و تست‌های عملکرد ریوی پایش شود. در بیماران علامت‌دار در صورتی که ILD با انجام سی تی اسکن و لاواژ برونکوالوئولار تایید شد، دوز mTORi کاهش داده شده یا ترجیحاً قطع گردد و کورتیکواستروئید (پردنیزولون با دوز روزانه mg/kg ۱) و در صورت نیاز آنتی بیوتیک تجویز گردد. علائم معمولاً ۴-۲ ماه پس از قطع دارو بهبود می‌یابند (۱۶۴)

تداخلات داروهای mTORi

داروهای mTORi توسط CYP3A4 و Pgp متابولیزه میشوند، بنابراین مشابه CNI با القا کننده ها و مهار کننده های قوی این آنزیم ها (جدول شماره ۳۷) تداخل دارند. از مهم ترین تداخلات این داروها میتوان به وریکونازول اشاره کرد که بهتر است همزمان باهم استفاده نشوند و در صورت ضرورت مصرف، کاهش دوز و پایش دقیق سطح داروهای mTORi مدنظر قرار گیرد.

^{۱۱۱} Interstitial Lung Disease

پروتئین‌اوری

- محدودیت نمک و پروتئین رژیم غذایی
- شروع درمان با ARBها، استاتین، کلسی‌تریول و پنتوکسی‌فیلین
- کاهش دوز و یا در موارد شدید قطع داروهای mTORi

اختلال در ترمیم زخم

- کاهش دوز یا قطع mTORi
- کاهش دوز یا قطع کورتیکواستروئید
- کنترل قندخون در بیماران دیابتی

هایپرلیپیدمی

- اصلاح روش زندگی (کاهش وزن و افزایش فعالیت فیزیکی)
- کاهش مصرف چربی‌های اشباع، قندهای ساده، الکل و افزایش مصرف فیبرهای محلول
- درمان با داروهای پایین آورنده‌ی چربی خون (شروع با استاتین‌ها)
- کاهش دوز و یا در موارد شدید قطع داروهای mTORi
- کاهش دوز یا قطع کورتیکواستروئید

سایتوپنی

- کاهش دوز یا قطع مایکوفنولات و/یا وال‌گانسیکلوویر در نوتروپنی و/یا ترومبوسیتوپنی
- کاهش دوز یا قطع mTORi
- درمان با اریتروپویتین یا G-CSF برحسب اندیکاسیون

دیابت

- اصلاح روش زندگی (کاهش وزن و افزایش فعالیت فیزیکی)
- کاهش مصرف چربی‌های اشباع، قندهای ساده، الکل و افزایش مصرف فیبرهای محلول
- درمان با داروهای پایین آورنده‌ی قندخون
- کاهش دوز کورتیکواستروئید، CNI و mTORi

زخم‌های دهانی

- پرهیز از الکل، غذاهای اسیدی، تند و داغ
- تجویز کورتیکواستروئید، NSAID و بی‌حس‌کننده‌های موضعی
- تجویز کورتیکواستروئید، کلشی‌سین، پنتوکسی‌فیلین و آزاتیوپورین
- تزریق کورتیکواستروئیدها داخل ضایعه
- کاهش دوز یا قطع mTORi

عوارض ریوی

- پایش رادیوگرافی قفسه‌ی سینه و تست‌های عملکرد ریوی
- تجویز پردنیزولون (1 mg/kg) یا آنتی بیوتیک برحسب اندیکاسیون
- کاهش دوز یا قطع mTORi

ادم اندام تحتانی

- محدودیت مصرف نمک و اجتناب از مصرف همزمان CCB
- تجویز دیورتیک
- کاهش دوز یا قطع mTORi

کورتیکواستروئیدها

جایگاه مصرف و دوز دارو

متیل پردنیزولون تزریقی: در فاز القایی و برای درمان رد حاد پیوند کاربرد دارد. دوز مصرفی دارو طبق شرایط بیمار از ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم متغیر است. (۱۲)

پردنیزولون خوراکی: جزئی از رژیم ایمونوساپرسیو نگهدارنده به منظور پیشگیری از رد حاد پیوند است. که با دوز ۲۰ میلی گرم در هفته اول پیوند شروع شده و به تدریج دوز دارو کم و در اغلب موارد قطع میشود. (جدول شماره ۱)

اشکال دارویی

شامل قرص پردنیزولون ۵ و ۵۰ میلی گرمی و آمپول متیل پردنیزولون سدیم سوکسینات ۵۰۰ میلی گرمی است.

نحوه تجویز

در صورتی که دوزهای متیل پردنیزولون بیش از ۲۵۰ میلی گرم نیاز باشد در طی مدت زمان بیش از ۳۰ دقیقه انفوزیون شود. در دوزهای کمتر زمان انفوزیون حداقل ۱۵ دقیقه نیاز است.

عوارض جانبی

- متابولیک: این عوارض شامل افزایش وزن، هایپرلیپیدمی و افزایش فشارخون هستند که با کاهش دوز دارو، بهبود می یابند. اصلاح سبک زندگی، کاهش مصرف نمک و رژیم غذایی حاوی پتاسیم می تواند به کاهش این عوارض کمک کنند.
- عضلانی-اسکلتی: شامل اوستئوپروز و نکروز آواسکولار استخوانی هستند.
- افزایش ریسک زخم های گوارشی: برای جلوگیری از این عارضه می توان پنتوپرازول یا فاموتیدین برای بیمار تجویز کرد.
- عوارض نورولوژیک و سایکولوژیک: این عوارض با کاهش دوز استروئید کاهش می یابند.
- افزایش ریسک بدخیمی ها
- افزایش ریسک عفونت ها
- نازک و حساس شدن پوست

موارد منع مصرف و احتیاط

درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئیدها موجب سرکوب غده های آدرنال می شود به همین دلیل کاهش دوز و قطع داروهای این دسته ای دارویی باید به تدریج و طبق پروتکل های ذکر شده در منابع علمی انجام شود تا از بروز رد حاد پیوند به دنبال بحران هایپوآدرنالسم ناشی از قطع یکباره کورتیکواستروئیدها جلوگیری شود.

نایموگلوبولین

جایگاه مصرف و دوز دارو

آنتی تایموسایت گلوبولین یا تایموگلوبولین (rATG - Rabbit ATG) یکی از اجزای رژیم ایمونوساپرسیو در فاز القایی برای بیمارانی است که ریسک رد پیوند بالایی دارند (باکس ۱ الف و ب) و یا دچار نارسایی کلیوی هستند. در فاز القایی با دوز ۱/۵ mg/kg به صورت یک روز درمیان برای ۲-۳ دوز کاربرد دارد.

همچنین در درمان رد حاد پیوند در بیمارانی کاربرد دارد که علی رغم دریافت پالس متیل پردنیزولون پاسخ بالینی مناسبی ایجاد نشده باشند. در این شرایط با دوز ۱/۵ mg/kg برای ۴-۱۰ دوز بر اساس نوع و شدت رد پیوند و نیز میزان پاسخ به درمان، تجویز می‌شود. در طی مدتی که تایموگلوبولین با هر اندیکاسیونی تجویز می‌شود، جهت جلوگیری از هم‌پوشانی عوارض خونی مایکوفنولات و تایموگلوبولین، می‌توان مایکوفنولات را قطع کرد و یا با نصف دوز تجویز کرد.

کارآیی درمان با تایموگلوبولین با سنجش تعداد absolute CD3 T cells پایش می‌شود. در واقع هدف درمان این است که تعداد CD3 ها به کمتر از ۵۰-۲۵ سلول در میکرولیتر برسد (به ویژه در شرایطی که جهت درمان رد حاد پیوند مورد استفاده قرار می‌گیرد). در حال حاضر در کشور ما کارآیی درمان با تایموگلوبولین، تنها بر اساس پایش پاسخ بالینی به درمان انجام می‌شود و سنجش سطح CD3 ها انجام نمی‌گیرد.

شکل دارویی

در حال حاضر ویال ۲۵ میلی گرم پودر برای تزریق در دسترس هستند. توجه شود که منبع تهیه تایموگلوبولین خرگوشی به دو روش متفاوت می‌باشد و ممکن است محصولات شرکت های مختلف بنابه نحوه تهیه فرآورده ممکن است بیوسیمیلار نباشند و قابلیت جایگزین شدن با یکدیگر با دوز مشابه را ندارند. (۱۶۵)

نحوه تجویز

تجویز این دارو به صورت انفوزیون وریدی از رگ‌های با جریان خون بالا است. در ابتدا باید به ویال ۲۵ میلی گرمی ۵ میلی لیتر آب مقطر اضافه شود و ویال به آرامی چرخانده شود تا پودر حل شود. از تکان دادن ویال جهت حل شدن پودر اجتناب شود. رقیق سازی نهایی با سرم نرمال سالین یا دکستروز ۵ درصد انجام می‌گیرد. هر ویال ۲۵ میلی گرمی باید در ۵۰ میلی لیتر محلول حل شود (غلظت ۰/۵ mg/ml). مدت زمان انفوزیون تایموگلوبولین در اولین تزریق حداقل ۶ ساعت و در تزریق‌های بعدی حداقل ۴ ساعت است. در صورت بروز افت فشارخون حین انفوزیون، سرعت انفوزیون باید کاهش داده شود. نیم تا یک ساعت قبل از شروع انفوزیون تایموگلوبولین جهت جلوگیری از عوارض، داروهای زیر تجویز شوند (پیش‌درمانی برای سه دوز اول تایموگلوبولین نیاز است):

- استامینوفن ۵۰۰ میلی گرم به صورت خوراکی یا وریدی
 - هیدروکورتیزون ۲۵ میلی گرم به صورت وریدی
 - کلرفنیرامین ۴ میلی گرم وریدی یا دیفن هیدرامین ۵۰ میلی گرم خوراکی (۲۰ میلی لیتر الکزیر)
- تایموگلوبولین بعد از اضافه کردن آب مقطر (reconstitution) حداکثر تا ۲۴ ساعت در یخچال از نظر فیزیکیوشیمیایی پایدار است.

عوارض جانبی

- عوارض حین تزریق: در حین انفوزیون دارو یا بعد از آن عوارضی به صورت سردرد، تب، لرز، درد مفاصل، افت فشارخون و در موارد شدیدتر ادم ریوی ممکن است بروز کند که وابسته به آزادسازی سایتوکاین ها است. این عوارض با پیش‌درمانی طبق

آنچه که بالاتر ذکر شد قابل پیشگیری یا کاهش است. وقوع واکنش‌های آنافیلاکتیک با این دارو نادر است. در صورت بروز واکنش‌های آنافیلاکتیک درمان با داروهای زیر انجام گیرد:

- هیدروکورتیزون ۱۰۰ میلی‌گرم وریدی
- کلرفنیرآمین ۱۰ میلی‌گرم وریدی
- ۵/۰ میلی‌لیتر اپی نفرین ۱:۱۰۰۰: ۱ عضلانی در قسمت خارجی ران
- سرکوب مغز استخوان و بروز لکوپنی و ترومبوسیتوپنی: طبق اطلاعاتی که از پیوند کلیه در دسترس است، جهت کنترل این عوارض میتوان اقدامات زیر را انجام داد:
 - در صورتی که $WBC < 3000$ یا $2000 < WBC < 10000$ یا $PLT < 75000$ شد، دوز تایموگلوبولین ۵۰ درصد کاهش یابد.
 - در صورت افت WBC به زیر ۲۰۰۰ و یا افت پلاکت به زیر ۷۵۰۰۰ تایموگلوبولین قطع شود.
- افزایش ریسک عفونت: با شروع تجویز تایموگلوبولین (به عنوان فاز القایی و یا درمان رد پیوند حاد)، ریسک بروز عفونت‌ها به خصوص عفونت‌های ویروسی و قارچی فرصت طلب افزایش می‌یابند. بنابراین پیشگیری علیه PJP، CMV و عفونت‌های قارچی ضروری است. برای اطلاعات تکمیلی به الگوریتم‌های شماره ۲۳، ۳۰ و ۳۲ در فصل ۴ مراجعه شود.
- افزایش ریسک بروز بدخیمی‌ها
- بیماری سرم (serum sickness): این عارضه معمولاً حدود یک هفته بعد از تجویز دارو رخ می‌دهد و علائم آن شامل تب، پلی‌آرترارژی، مدوام، درد فک، راش‌های موریلی فرم و نارسایی کلیوی هستند. راه کنترل آن تجویز دوز بالای کورتیکواستروئید مانند روزانه ۴۰ میلی‌گرم پردنیزولون و در موارد مقاوم پلاسمافرزیس است.

موارد منع مصرف و احتیاط

- ازدیاد حساسیت نسبت به پروتئین‌های خرگوشی
- عفونت‌های مزمن و حاد فعال از جمله عفونت‌های ویروسی

ریتوکسی ماب

جایگاه مصرف و دوز دارو

در درمان رد پیوند وابسته به آنتی بادی ریتوکسی ماب با دوز 375 mg/m^2 هفتگی برای ۱ الی ۲ دوز کاربرد دارد. همچنین جهت حساسیت‌زدایی در بیماران با حساسیت ایمونولوژیک بالا و کاندید پیوند استفاده میشود.

اشکال دارویی

محلول‌های تزریقی ۱۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرمی دارد.

نحوه‌ی تجویز

رقیق‌سازی ریتوکسی ماب باید با نرمال‌سالین یا دکستروز ۵ درصد انجام شود. رقیق‌سازی به گونه‌ای باشد که غلظت نهایی محلول $1-4 \text{ mg/ml}$ شود. محلول نهایی از نظر فیزیکی و شیمیایی به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۸-۲ درجه و به مدت ۱۲ ساعت در دمای اتاق پایدار است.

تزریق ریتوکسی‌مب به علت عوارض وابسته به تزریق باید به صورت انفوزیون وریدی باشد. ابتدا تزریق آن با سرعت ۵۰ میلی‌گرم در ساعت شروع شود و در صورتی که واکنشی بروز نکند، می‌توان هر ۳۰ دقیقه، ۵۰ میلی‌گرم در ساعت به سرعت انفوزیون آن افزود. حداکثر سرعت تزریق ۴۰۰ میلی‌گرم در ساعت است. البته در مرکز درمانی مولفین این پروتکل ترجیح داده می‌شود جهت کاهش عوارض وابسته به انفوزیون تجویز هر دوز ۵۰۰ میلی‌گرمی ریتوکسی‌مب طی حداقل ۸ ساعت انجام شود.

جهت جلوگیری از عوارض حین تزریق، نیم تا یک ساعت قبل از شروع انفوزیون ریتوکسی‌مب، داروهای زیر تجویز شوند:

- استامینوفن ۵۰۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی

- دیفن‌هیدرامین ۵۰ میلی‌گرم خوراکی (۲۰ میلی‌لیتر ال‌گزیب)

- هیدروکورتیزون ۱۰۰ میلی‌گرم به صورت وریدی

در صورتی که بیمار در حال دریافت پالس استروئید است می‌توان تجویز ریتوکسی‌مب را بعد از دریافت پالس استروئید تجویز کرد تا نیازی به هیدروکورتیزون نباشد.

مصرف در بارداری و شیردهی

مصرف دارو در بارداری توصیه نمی‌شود. شیردهی در طی درمان و حداقل ۶ ماه بعد دوز آخر دارو پیشنهاد نمی‌شود. با این وجود این دارو در بیماران باردار و شیرده برای کاربردهای دیگر استفاده شده و سازگار بوده است.

عوارض جانبی و مدیریت آن‌ها

• عوارض وابسته به انفوزیون:

این عوارض شامل تب و لرز حین انفوزیون است. عوارض کمتر شایع آن شامل کهیر، خارش، برونکواسپاسم، آنژیوادم و افت فشارخون است. اغلب عوارض وابسته به انفوزیون این دارو طی دوز اول و ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت بعد از شروع انفوزیون بروز می‌کند. در صورت بروز عوارض وابسته به انفوزیون، سرعت تزریق کاهش داده شود و یا موقتا قطع شود و زمانی که عوارض برطرف شد، انفوزیون با نصف سرعت قبلی شروع شود. در صورتی که عوارض شدید مانند آریتمی‌های قلبی و واکنش‌های پوستی شدید بروز کرد انفوزیون دارو قطع شود. جهت جلوگیری از عوارض حین تزریق، نیم تا یک ساعت قبل از شروع انفوزیون ریتوکسی‌مب، پرمدیکیشن با داروهایی که در فوق گفته شد انجام شود.

• احتمال فعال شدن مجدد هپاتیت ب:

بیماران باید قبل از دریافت این دارو حتماً از نظر هپاتیت ب بررسی شود. برای تمام بیماران HBsAg، Anti-HBs Ab و Anti-HBc Ab چک شود. در صورت مثبت بودن بودن HBsAg و یا total Anti-HBc، پیشگیری با داروهای ضدویروس انتاکاویر ۰/۵ میلی‌گرم یا تنوفوویر دیسوپروکسیل فومارات ۳۰۰ میلی‌گرم یا تنوفوویر آلفاناماید ۲۵ میلی‌گرم روزانه توصیه می‌شود. در صورت وجود سابقه‌ی درمان با لامیوودین، تنوفوویر ارجح است. درمان باید به مدت حداقل ۱۸ ماه بعد از تکمیل درمان با ریتوکسی‌مب ادامه یابد و بیمار هر ۳-۶ ماه تا ۱۲ ماه بعد از قطع داروی ضدویروس با انجام HBV DNA پایش شود. (۱۶۶)

موارد منع مصرف

• در صورت وجود عفونت فعال دارو نباید مصرف شود.

• در صورتی که پلاکت بیمار زیر ۷۵۰۰۰ و یا نوتروفیل بیمار زیر ۱۵۰۰ باشد، دارو نباید مصرف شود. (۱۶۷)

بورتزومیب

جایگاه مصرف و دوز دارو

جهت درمان رد پیوند وابسته به آنتی بادی متوسط تا شدید که به هیچ یک از استراتژی های درمانی پاسخ مناسبی نداده باشد، همچنین رد پیوند وابسته به آنتی بادی مکرر راجعه کاربرد دارد. این دارو با دوز $1/3 \text{ mg/m}^2$ به صورت هفتگی یا ۲ بار در هفته تا ۴ دوز (به صورت وریدی یا زیر جلدی) کاربرد دارد.

شکل دارویی

پودر لیوفیلیزه $3/5 \text{ mg}$ و ۱ جهت تهیه محلول قابل تزریق موجود است.

نحوه تجویز

تزریق وریدی: پودر لیوفیلیزه 1 mg با ۱ سی سی نرمال سالین و پودر لیوفیلیزه $3/5 \text{ mg}$ با $3/5$ سی سی نرمال سالین مخلوط شود تا محلول با غلظت 1 mg/ml ایجاد شود. محلول تهیه شده قابلیت تجویز سریع طی ۳-۵ ثانیه را دارد. تزریق زیر جلدی: پودر لیوفیلیزه $3/5 \text{ mg}$ با $1/4$ سی سی نرمال سالین مخلوط شود تا محلول با غلظت $2/5 \text{ mg/ml}$ ایجاد شود. در صورت بروز واکنش های محل تزریق میتوان از غلظت 1 mg/ml جهت تزریق استفاده کرد. تزریق زیر جلدی در ران یا شکم قابل انجام است.

هر چند شرکت سازنده مصرف دارو در طی ۸ ساعت بعد از recostitution را توصیه میکند، ولی مطالعاتی در مورد پایداری محلول با غلظت 1 mg/ml به مدت ۳ روز در دمای اتاق و به مدت ۵ روز در دمای یخچال وجود دارد. محلول تهیه شده بایستی به دور از نور و جدا از محل داروهای تزریق نخاعی نگه داری شود.

☒ توجه شود که بورتزومیب جزو داروهای پرخطر میباشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۳۶ رعایت گردد.

مصرف در بارداری و شیردهی

دارو نباید در دوران بارداری مصرف شود. پیشنهاد میشود تا دو ماه بعد مصرف این دارو شیردهی صورت نگیرد.

عوارض جانبی

- عوارض سیستم عصبی شامل نوروپاتی محیطی، خستگی، سردرد و گیجی: نوروپاتی محیطی بیشتر در افراد دارای نوروپاتی زمینه ای و دریافت کنندگان فرم وریدی دارو دیده میشود. بیماران باید از نظر علائم این عارضه مانیتور شوند. جهت کاهش عوارض، استفاده از تزریق زیر جلدی و تزریق هفتگی دارو در بیماران با نوروپاتی زمینه ای یا دارای ریسک فاکتور نوروپاتی پیشنهاد میشود.
- عوارض گوارشی شامل اسهال، تهوع، یبوست و استفراغ: استفاده از داروهای ضد تهوع، ضد اسهال، جایگزینی آب و الکترولیت و سایر درمان های حمایتی پیشنهاد میشود.
- عوارض هماتولوژیک شامل ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی: بیماران در طول درمان باید از نظر سلول های خونی بررسی شوند و در صورت نیاز تحت درمان های حمایتی قرار گیرند. معمولاً در روز ۱۱ شمار پلاکت و نوتروفیل به کمترین مقدار خود میرسد و در روز ۲۱ ام بهبود پیدا میکند.

- فعال شدن هرپس زوستر: در طول درمان بایستی بیماران رژیم پیشگیری با (وال) آسیکلوویر برای هرپس سیمپلکس و هرپس زوستر دریافت کنند.

تداخلات دارو

این دارو با CYP3A4 متابولیزه میشود. مصرف همزمان دارو با القا کننده های قوی این آنزیم ممنوع است ولی مهار کننده های قوی با مانیتور عوارض میتوانند استفاده شوند. لیست داروها در جدول شماره ۳۷ بیان شده است. چای سبز و آسکوربیک اسید (ویتامین سی) سبب کاهش اثرات بورتزمیب و گریپ فروت باعث افزایش غلظت بورتزومیب می گردد. مصرف چای سبز و آب گریپ فروت در این بیماران ممنوع است. همچنین در طی دوره درمان و به ویژه از ۱۲ ساعت قبل تا بعد تزریق دارو نباید از مکمل ها و مولتی ویتامین های حاوی ویتامین سی استفاده کرد.

ایمونو گلوبولین وریدی

جایگاه مصرف و دوز دارو

در درمان رد پیوند حاد وابسته به آنتی بادی و درمان عفونت های اپشتین بار یا سایتومگالوویروس شدید مقاوم کاربرد دارد. در مورد دوز دقیق اتفاق نظر وجود ندارد ولی دوز های پیشنهادی در الگوریتم های شماره ۱۰، ۲۴ و ۲۸ بیان شده است.

اشکال دارویی

شامل محلول های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی لیتری حاوی ۱۰۰ میلی گرم در میلی لیتر (۲/۵، ۵ و ۱۰ گرم) است. با توجه به وجود اشکال دارویی مختلف در کشور، باید توجه کرد که فرمولاسیون های ۱۰٪ دارو طبق راهنمایی بروشور به ۵٪ رقیق گردد.

نحوه ی تجویز

در خصوص نحوه ی تجویز ایمونو گلوبولین وریدی باید به سرعت انفوزیون قید شده در بروشور برند موجود در بازار توجه نمود. در صورتی که فرمولاسیون ۵٪ در بازار دارویی موجود باشد، بدون رقیق سازی قابل انفوزیون است و در صورتی که فرمولاسیون ۱۰٪ در بازار دارویی موجود بود، با حجم معادل خود، فقط با دکستروز ۵٪ رقیق شده و انفوزیون گردد. ☒ توصیه میشود که بلافاصله بعد از باز کردن فرآورده استفاده گردد و از نگهداری باقیمانده ی آن خودداری شود.

عوارض جانبی و ملاحظات

- واکنش های وابسته به انفوزیون: در صورت انفوزیون با سرعت بالا خصوصا هنگامی که بیمار برای اولین بار این فرآورده را دریافت می کند و یا هنگامی که برند دارو تغییر داده می شود، احتمال بروز واکنش های حساسیتی وابسته به انفوزیون دارو افزایش می یابد. در صورت بروز عوارض حساسیتی سرعت انفوزیون باید کاهش داده شود و یا انفوزیون متوقف گردد. اگر این عوارض در حدی شدید باشد که منجر به شوک گردد درمان های استاندارد مربوط به شوک آنافیلاکسی انجام گردد.
- واکنش های ازدیاد حساسیت: به صورت نادر در مصرف این فرآورده بروز می کند و بیشتر در بیمارانی اتفاق می افتد که آنتی بادی های ضد IgA دارند.

- حوادث ترمبوآمبولیک: ایمنوگلوبولین وریدی به علت افزایش ویسکوزیته خون می‌تواند موجب حوادث ترمبوآمبولیک در افراد با ریسک بالای این حوادث (سن بالا، پرفشاری خون، دیابت، سابقه‌ی بیماری‌های عروقی و حوادث ترومبوتیک، بیماران با دوره‌ی طولانی بی‌حرکتی، هیپوولمی شدید، اختلالات انعقادی زمینه‌ای) بشود. در این افراد ایمنوگلوبولین وریدی باید با حداقل دوز و سرعت ممکن تجویز شود.
- نارسایی حاد کلیوی: یکی از عوارض دارو است که در صورت بروز باید مصرف آن قطع شود. این عارضه را بیشتر به وجود ساکاروز، مالتوز و گلوکز به عنوان اکسپینانت در فرآورده ربط می‌دهند و بیشتر در افراد دارای ریسک فاکتورهایی از قبیل دیابت، هایپوولمی، اضافه وزن، وجود نارسایی کلیوی زمینه‌ای، استفاده‌ی همزمان داروهای نفروتوکسیک و بیماران بالای ۶۵ سال بروز می‌کند. در این افراد ایمنوگلوبولین وریدی باید با حداقل دوز و سرعت ممکن تجویز شود.
- سندرم مننژیت آسپتیک: این سندرم چند روز بعد از قطع دارو بدون برجای گذاشتن هیچ گونه عارضه‌ای بهبود می‌یابد. این سندرم اغلب طی ۲ روز اول شروع درمان و در مصرف دوزهای بالا (۲ g/kg) بروز می‌کند.
- آنمی همولیتیک
- ریسک انتقال عوامل عفونت زا به‌خصوص ویروس‌ها در هنگام تجویز ایمنوگلوبولین وریدی وجود دارد. توصیه می‌شود در هر بار تجویز، برند و شماره بچ محصول ثبت گردد.

تداخلات دارویی

- ایمنوگلوبولین با واکسن‌های زنده تداخل دارد. توصیه می‌شود واکسن‌های زنده ۱۱-۸ ماه بعد از تجویز IVIG تجویز شوند و تجویز IVIG باید ۲ هفته (در مورد واکسن واریسلا زنده ضعیف شده، ۲ ماه) بعد از این واکسن‌ها باشد.
- بهتر است از مصرف همزمان دیورتیک‌های لوپ خودداری شود.

داروهای آنتی میکروبیال

کوتریموکسازول

جایگاه مصرف و دوز دارو

جهت پیشگیری از عفونت PCP/PJP در ۶-۱۲ ماه اول پیوند کاربرد دارد. همچنین در صورتی که هر یک از موارد زیر در هر زمان پس از پیوند رخ دهد، نیاز به پیشگیری با این دارو است.

- درمان رد حاد پیوند با تایموگلوبولین یا پالس کورتیکواستروئید
- تجویز کورتیکواستروئید با دوز معادل ۲۰ mg پردنیزولون یا بیشتر برای بیش از دو هفته
- ابتلا به عفونت CMV
- نوتروپنی طول کشیده
- شعله ور شدن بیماری خودایمنی

با دوز ۴۰۰/۸۰ یا ۸۰۰/۱۶۰ میلی‌گرم روزانه یک عدد یا ۸۰۰/۱۶۰ سه بار در هفته شروع شده و معمولاً ۱۲-۶ ماه بعد از پیوند ادامه می‌یابد. در صورتی که بیمار کوتریموکسازول را به خوبی تحمل کند، می‌توان پروفیلاکسی را تا پایان عمر ادامه داد. در مورد بقیه اندیکاسیون‌های مصرف دارو، حداقل تا رفع شرایط باید ادامه یابد.

جهت درمان عفونت PJP با دوز ۵ mg/kg براساس تری متوپریم هر ۸-۶ ساعت به مدت ۱۴-۲۱ روز کاربرد دارد. برای اطلاعات تفصیلی در مورد پیشگیری و درمان به الگوریتم های شماره ۳۰ و ۳۱ در فصل ۴ مراجعه شود.

شکل دارویی

قرص خوراکی ۱۰۰/۲۰، ۴۰۰/۸۰ و ۸۰۰/۱۶۰، سوسپانسیون ۱۰۰ میلی لیتری حاوی کوتریموکسازول ۲۰۰/۴۰ در هر ۵ میلی لیتر، محلول تزریقی ۵ میلی لیتری حاوی کوتریموکسازول ۸۰/۱۶ در هر میلی لیتر موجود است. توجه شود که دارو معمولاً با جز تریمتوپریم دوز میشود و در همه فرمولاسیون ها، عدد کوچکتر مربوط به جز تریمتوپریم است.

نحوه تجویز

فرم خوراکی: بدون توجه به زمان غذا میتواند استفاده شود.
فرم تزریقی: هر ۵ میلی لیتر از محلول دارو باید در ۱۲۵ میلی لیتر سرم دکستروز ۵٪ رقیق شود. در صورت وجود محدودیت مصرف مایعات، رقیق سازی با ۷۵ میلی لیتر هم قابل انجام است. محلول رقیق شده در طی ۶۰ تا ۹۰ دقیقه انفوزیون گردد. قابلیت تزریق عضلانی ندارد.

مصرف در بارداری و شیردهی

با توجه به احتمال نقایص مادرزادی بهتر است در سه ماهه انتهایی بارداری استفاده نشود و در صورت ضرورت تجویز در سه ماهه اول و دوم به همراه حداقل ۰/۴ میلی گرم اسید فولیک مصرف گردد.
مصرف دارو در مادران شیردهی که فرزند بیمار، نارس، دچار هایپربیلیروبینمی و یا نقص G6PD باشند ممنوع است ولی در مادران شیرده برای نوزادان سالم و غیر نارس اشکالی ندارد.

عوارض جانبی

- واکنش های ازدیاد حساسیت فوری شامل کهیر، آنافیلاکسی و آنژیوادم: این عارضه ایمنولوژیک است و وابسته به دوز نمی باشد. معمولاً طی ساعت اول تجویز دارو رخ میدهد ولی امکان ایجاد عارضه تا ۶ ساعت هم وجود دارد.
- واکنش های ازدیاد حساسیت تاخیری شامل طیف وسیعی از راش ماکولوپاپولار تا عوارض شدیدی مثل استیون جانسون: این عارضه ایمنولوژیک است و وابسته به دوز نمی باشد. زمان بروز عارضه از چند روز تا چند هفته بعد از شروع دارو متغیر است ولی در استفاده مجدد^{۱۱۲} ممکن است بسیار سریع و طی ۱ تا ۴ روز علایم ایجاد شوند.
- عوارض خونی: عارضه غیر وابسته به دوز است. زمان بروز عارضه از ۶ روز تا ۵ هفته بعد از شروع دارو متغیر است ولی در استفاده مجدد ممکن است بسیار سریع و طی ۱ ساعت علایم ایجاد شوند. جهت مدیریت این عوارض به الگوریتم های شماره ۳۸ تا ۴۰ در فصل ۵ مراجعه شود.
- افزایش خطر کلستریدیوم دیفیسیل: زمان بروز عارضه از روز شروع دارو تا ۳ ماه بعد از آن گزارش شده است. مواجهه با آنتی بیوتیک ها، بستری طولانی مدت، سنین بالا، مصرف داروهای مهارکننده پمپ پروتون یا H2 بلاکرها از ریسک فاکتورهای این عارضه هستند.

^{۱۱۲} Rechallenge

- آسیب کبدی معمولاً به صورت الگوی مخلوط هیپاتوسلولار و کلستاتیک: این عارضه ایمونولوژیک است و وابسته به دوز نمی باشد. در اغلب بیماران ۱-۳ هفته بعد از شروع دارو ایجاد میشود ولی در استفاده مجدد بسیار سریع و طی ۳ روز ممکن است علائم ایجاد شوند.

تداخلات دارو

- لوکوورین: این دارو اثرات درمانی کوتریموکسازول را کاهش میدهد و مصرف همزمان آن ها در بیمارانی که تحت درمان برای عفونت PCP/PJP هستند، ممنوع است.
- سیکلوسپورین: احتمال افزایش عارضه کلیوی سیکلوسپورین وجود دارد و مانیتور عملکرد کلیوی توصیه میشود.
- آزاتیوپرین: احتمال افزایش عوارض میلوپرسیو آزاتیوپرین وجود دارد و مانیتور شمار سلول های خونی توصیه میشود.

آسیکلوویر

جایگاه مصرف و دوز دارو

پیشگیری از ویروس هرپس سیمپلکس و واریسلا زوستر بعد از پیوند و یا بعد از مصرف ریتوکسی مب/ بورتزومیب در بیمارانی که پروفیلاکسی با (وال) گانسیکلوویر برای سایتومگالوویروس دریافت نمیکند. برای پیشگیری با دوز ۴۰۰-۸۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت شروع شده و حداقل به مدت ۱ ماه ادامه می یابد.

درمان ویروس هرپس سیمپلکس، واریسلا زوستر و هرپس زوستر که بر حسب شدت بیماری دوز مصرفی و طول مدت درمان متفاوت است. برای اطلاعات تفصیلی به الگوریتم های شماره ۲۵ و ۲۷ در فصل ۴ مراجعه شود.

شکل دارو

قرص خوراکی ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی گرمی، ویال ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرمی و کرم موضعی ۵٪ و پماد چشمی ۰/۳٪ از این دارو موجود است.

نحوه تجویز

فرم خوراکی: قرص باید به همراه آب فراوان استفاده شود.

فرم تزریقی: ابتدا پودر دارو در ۱۰ سی سی آب مقطر حل شده و سپس با سرم نرمال سالین یا دکستروز ۵٪ تا دستیابی به غلظت های کمتر از ۷ mg/ml بایستی رقیق شود. قبل تزریق دارو، برای پیشگیری از عوارض کلیوی، باید هیدراتاسیون کافی انجام شود، تزریق دارو به صورت انفوزیون آهسته و طی حداقل یک ساعت انجام شود. این دارو محرک است و باید احتیاطات لازم صورت گیرد تا دارو از رگ نشت نکند. فرم تزریقی قابلیت تزریق زیرجلدی یا عضلانی را ندارد.

سایر راه های تجویز

در صورتی که بیمار تحمل مصرف خوراکی نداشته باشد، در شرایط تهدید کننده حیات بهتر است از فرم وریدی دارو استفاده شود. در غیر این صورت میتوان قرص دارو را در ۱۰ سی سی آب حل کرده و گاوژ کرد. جهت شستشوی سرنگ و اطمینان از رسیدن دوز کامل دارو، بهتر است مجدداً ۱۰ سی سی آب گاوژ شود.

موارد منع مصرف و احتیاطات

با توجه به افزایش خطر عوارض انسفالوپاتیک، مصرف فرم وریدی دارو در بیماران با اختلالات نورولوژیک زمینه ای، اختلالات الکترولیتی و اختلالات کبدی شدید باید با احتیاط صورت گیرد.

وال آسیکلوویر

جایگاه مصرف و دوز دارو

پیش داروی آسیکلوویر بوده و برای پیشگیری از ویروس هرپس سیمپلکس و واریسلا زوستر بعد از پیوند و یا بعد مصرف ریتوکسی ماب/ بورتزومیب در بیمارانی که پروفیلاکسی با (وال) گانسیکلوویر برای سایتومگالوویروس دریافت نمیکنند، استفاده می شود. دوز دارو برای پیشگیری ۵۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت شروع شده و حداقل به مدت ۱ ماه ادامه یابد. درمان ویروس هرپس سیمپلکس، واریسلا و هرپس زوستر که بر حسب شدت بیماری دوز مصرفی و طول مدت درمان متفاوت است. برای اطلاعات تفصیلی به الگوریتم های شماره ۲۵ و ۲۷ در فصل ۴ مراجعه شود.

شکل دارو

قرص ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرمی موجود است.

نحوه تجویز

جهت کاهش عوارض گوارشی، میتوان دارو را همراه غذا مصرف کرد.

عوارض جانبی (وال) آسیکلوویر

- عوارض کلیوی: این عارضه وابسته به دوز است و معمولاً طی ۴۸ ساعت اول شروع درمان دیده میشود. بیشتر در بیماران دهیدراته، چاق، دیابتی، دارای مشکلات کلیوی زمینه ای، مبتلا به فشار خون بالا و با انفوزیون سریع فرم وریدی آسیکلوویر رخ میدهد. جهت پیشگیری از عوارض کلیوی باید بیمار به همراه دارو آب کافی مصرف کند و قبل تجویز هیدراتاسیون کافی صورت گیرد. همچنین رقیق سازی کافی و کاهش سرعت انفوزیون فرم وریدی آسیکلوویر ضروری است.
- نوروٹوکسیسیته: شامل طیف وسیعی از اختلالات نوروساپکیاتریک مثل گیجی، پرخاشگری، خواب آلودگی، هالوسیناسیون، ترمور، آتاکسی و صرع میباشد. این عارضه وابسته به دوز بوده و معمولاً طی ۱ تا ۵ روز اول درمان اتفاق می افتد.
- ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا (TTP) و سندرم اورمیک همولیتیک (HUS): عارضه غیر وابسته به دوز است که ممکن است طی چند روز اول شروع دارو ایجاد شود و یا شروع تاخیری داشته باشد.

تداخلات (وال) آسیکلوویر

- واکسن واریسلا و واکسن هرپس زوستر: (وال) آسیکلوویر ممکن است سبب کاهش اثرات درمانی این واکسن ها شوند و نباید همزمان با این واکسن ها استفاده شوند. بنابراین بایستی این داروها از ۲۴ ساعت قبل تزریق واکسن تا حداقل ۱۴ روز پس از آن قطع شوند.
- فوسکارنت: اثرات نفروتوکسیک (وال) آسیکلوویر را به شدت افزایش میدهد و بایستی از مصرف همزمان آن ها مگر در موارد خاص خودداری کرد.

گانسیکلوویر

جایگاه مصرف و دوز دارو

جهت پیشگیری از عفونت و نیز درمان سایتومگالوویروس در شرایط زیر کاربرد دارد:

- وجود عفونت تهدیدکننده حیات یا تهاجمی به بافت مانند نمونیت و مننگوانسفالیت
- شمارش ویروسی بالا (بالای ۱۰۰۰۰ IU/mL)
- عفونت متوسط تا شدید
- عدم اعتماد به جذب گوارشی داروها
- عدم وجود سیر کاهشی در بار ویروسی

این دارو با دوز ۵ mg/kg روزانه برای پروفیلاکسی و با دوز ۵ mg/kg دو بار در روز برای درمان کاربرد دارد. جهت اطلاع از جزئیات پروفیلاکسی و درمان سایتومگالوویروس به الگوریتم های شماره ۲۳ و ۲۴ در فصل ۴ مراجعه شود.

اشکال دارویی

فرم تزریقی گانسیکلوویر ویال ۵۰۰ میلی گرمی و همچنین ژل چشمی ۰/۱۵٪ در بازار دارویی ایران موجود است.

نحوه تجویز

ویال دارو ابتدا باید با ۱۰ میلی لیتر آب مقطر حل شود. محلول حاصله حاوی ۵۰ mg/ml داروی گانسیکلوویر خواهد بود و تنها تا ۱۲ ساعت در دمای اتاق قابل نگهداری است و نباید در یخچال نگهداری شود. رقیق سازی نهایی محلول فوق باید با حداقل ۱۰۰ میلی لیتر سرم نرمال سالین یا دکستروز ۵٪ انجام شود. در مرکز پیوند بیمارستان امام خمینی پیشنهاد می شود محلول فوق با ۵۰۰ میلی لیتر سرم نرمال سالین یا دکستروز ۵٪ رقیق شود و به این ترتیب غلظت محلول حاصل ۱ mg/ml خواهد بود و محاسبه ی دوز مورد نیاز بیمار راحت است. طبق بروشور محصول، این محلول حداکثر به مدت ۲۴ ساعت در دمای یخچال (دمای ۸-۲ درجه سانتی گراد) قابل نگهداری است ولیکن در صورتی که در شرایط آسپتیک (کلین روم) تهیه شده باشد و از نظر میکروبی در مرکز مربوطه بررسی شده باشد، تا ۴-۵ روز در یخچال قابل نگهداری است. در صورت تمایل به نگهداری محلول گانسیکلوویر از سرم نرمال سالین به جای دکستروز ۵٪ برای رقیق سازی استفاده شود تا احتمال آلودگی میکروبی طی دوران نگهداری کمتر باشد.

☒ توجه شود که گانسیکلوویر جزو داروهای پرخطر میباشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۳۶ رعایت گردد.

وال گانسیکلوویر

جایگاه مصرف و دوز دارو

وال گانسیکلوویر پیش داروی خوراکی گانسیکلوویر است که از دستگاه گوارش جذب می‌شود و به فرم فعال خود تبدیل می‌شود. جهت پیشگیری از عفونت سایتومگالوویروس در بیمارانی که تحمل رژیم خوراکی دارند، با دوز ۹۰۰ mg روزانه به مدت ۱-۶ ماه طبق شرایط بیمار کاربرد دارد. همچنین در درمان عفونت سایتومگالوویروس با دوز ۹۰۰ mg دو بار در روز به مدت حداقل ۲-۳ هفته استفاده می‌شود. جهت جزئیات پروفیلاکسی و درمان سایتومگالوویروس به الگوریتم های شماره ۲۳ و ۲۴ در فصل ۴ مراجعه شود.

اشکال دارویی

قرص های ۴۵۰ میلی گرمی در بازار دارویی ایران موجود هستند.

نحوه تجویز

وال گانسیکلوویر بهتر است همراه غذا مصرف شود. قرص های این دارو نباید شکسته یا خرد شوند. در صورت نیاز به مصرف دوزهای پایین تر طبق عملکرد کلیوی با توجه به عدم موجودی فرم محلول خوراکی در ایران، با رعایت نکات حفاظت شخصی قرص را میتوان داخل ظرف حاوی آب انداخته و پس از حل شدن، مقدار مورد نیاز استفاده شود. ☒ توجه شود که وال گان سیکلوویر جزو داروهای پرخطر میباشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۳۶ رعایت گردد.

مصرف شیردهی و بارداری

مصرف دارو در بارداری بلا مانع است ولی در شیردهی نباید مورد استفاده قرار گیرد.

عوارض جانبی (وال) گانسیکلوویر

- عوارض گوارشی (تهوع، اسهال، درد شکمی): مهمترین عارضه جانبی شکل خوراکی است.
- سرکوب مغز استخوان: عارضه ی خطرناک و وابسته به دوز این داروها است که به صورت نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و آنمی بروز می‌کند. این داروها در بیمارانی که هموگلوبین کمتر از ۸ g/dl یا پلاکت کمتر از ۲۵۰۰۰ یا نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ دارند منع مصرف دارند. در صورت بروز نوتروپنی در طی درمان با این دارو می توان از G-CSF استفاده نمود (جهت اطلاعات بیشتر به الگوریتم های شماره ۳۸ تا ۴۰ در فصل ۵ مراجعه شود).
- اختلال در باروری: دارو میتواند سبب مهار اسپرماتوژنز موقت یا دائمی در آقایان و کاهش باروری در خانم ها شود.
- نارسایی حاد کلیه: سالمندان بیشتر در معرض این خطر هستند. هیدراتاسیون کافی برای بیمار صورت گیرد.

تداخلات دارویی (وال) گانسیکلوویر

- ایمنی پنم: (وال) گانسیکلوویر سبب افزایش عوارض جانبی ایمنی پنم به ویژه تشنج، میشود. طبق بروشور هر دو دارو نباید همزمان مصرف شوند ولی طبق شرایط هر بیمار باید سود و ضرر تجویز همزمان بایستی بررسی شود.

- مایکوفنولات: (وال) گانسیکلوویر و مایکوفنولات سبب افزایش غلظت خونی همدیگر و در نتیجه عوارض جانبی بیشتر میشوند.
- سیکلوسپورین: (وال) گانسیکلوویر ممکن است اثرات نفروتوکسیک سیکلوسپورین را افزایش دهد.

فلوکونازول

جایگاه مصرف و دوز دارو

جهت پیشگیری از کاندیدا در بیماران با ریسک فاکتورهای عفونت کاندیدایی با دوز ۱۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم روزانه به مدت ۲ تا ۴ هفته و یا تا زمان رفع ریسک فاکتورها، کاربرد دارد. این دارو با دوزها و طول مدت متغیر برای عفونت های مختلف کاندیدایی و کریپتوکوکوکوس کاربرد دارد. جهت اطلاع از جزئیات پیشگیری و درمان عفونت های کاندیدایی به الگوریتم های شماره ۳۲ تا ۳۴ و ۳۷ مراجعه شود.

اشکال دارویی

کپسول و قرص خوراکی ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی گرمی فلوکونازول و ویال های تزریقی ۲ mg/mL دارو (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی لیتر) در بازار دارویی موجود است.

نحوه تجویز

مصرف فرم خوراکی با یا بدون غذا است. فرم تزریقی بایستی طی ۱ تا ۲ ساعت انفوزیون شود.

سایر راه های تجویز

در صورتی که بیمار تحمل مصرف خوراکی نداشته باشد، در شرایط تهدید کننده حیات بهتر است از فرم وریدی دارو استفاده شود. در صورت در دسترس نبودن فرم وریدی میتوان محتویات کپسول را در آب حل کرده و گاوآژ کرد. ☒ توجه شود که فلوکونازول جزو داروهای پرخطر گروه ۳ میباشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۳۶ رعایت گردد.

موارد منع مصرف و احتیاطات

مصرف دارو در بیماران دارای نارسایی کلیه و کبد بایستی با احتیاط باشد.

مصرف در شیردهی و بارداری

مصرف دارو به ویژه در دوزهای ۴۰۰ میلی گرم و به بالا در دوران بارداری توصیه نمیشود. همچنین در طی مصرف دارو با این دوزها و تا یک هفته پس از آن باید از روش های پیشگیری از بارداری استفاده شود. فلوکونازول میتواند در دوران شیردهی استفاده شود.

عوارض جانبی

- سیستم عصبی مرکزی: شایع ترین عارضه سردرد است ولی احتمال ایجاد حالت گیجی و تشنج هم وجود دارد.
- آریتمی افزایش فاصله QT: عارضه شایعی نیست ولی احتمال این عارضه در دوزهای بالای دارو و مصرف همزمان با سایر داروهای ایجاد کننده این عارضه وجود دارد. پیشنهاد میشود هاپیو کالمی و هایپومینزیمی بیمار اصلاح شود و مصرف داروهای ایجاد کننده این آریتمی کاهش یابد.

تداخلات دارویی

- فلوکونازول از مهارکننده های متوسط آنزیم CYP3A4 و CYP2C9 است و با داروهایی که توسط این آنزیم ها متابولیزه میشوند تداخل دارد. مصرف همزمان با برخی داروها ممنوع است ولی اغلب داروها با پایش عوارض و کاهش دوز قابلیت تجویز دارند.
- با شروع فلوکونازول تا یک هفته پس از قطع آن، سطح خونی داروهای ایمونوساپرسیو مثل CNI (به ویژه تاکرولیموس) و mTORi (به ویژه سیرولیموس) بایستی با تواتر بیشتری چک شود و در صورت نیاز کاهش دوز ایمونوساپرسیو صورت گیرد. فلوکونازول سبب افزایش غلظت وارفارین و ریسک خونریزی میشود و نیاز به کاهش دوز وارفارین و افزایش تواتر چک INR است. فلوکونازول سبب کاهش اثربخشی کلوییدوگرل میشود.
- مصرف فلوکونازول با داروهای افزایش دهنده فاصله QT سبب افزایش ریسک آریتمی میشود. مصرف همزمان با اریترومایسین، دومپریدون، وریکونازول، پموزاید و کینیدین ممنوع است. مصرف برخی داروها مثل سیتالوپرام، آلپرازولام، متادون، لووفلوکساسین، داروهای آنتی آریتمی کلاس ۱ و ۳ و آنتی سایکوتیک ها باید با مانیتور و کاهش دوز این داروها باشد.

وریکونازول

جایگاه مصرف و دوز دارو

جهت پیشگیری از اسپرژیلوس مهاجم در بیماران با ریسک فاکتور های عفونت اسپرژیلوس با دوز ۲۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت به مدت ۲ تا ۳ هفته کاربرد دارد. این دارو با دوز ۶ mg/kg هر ۱۲ ساعت روز اول سپس ۴mg/kg هر ۱۲ ساعت حداقل به مدت ۱۲ هفته برای درمان عفونت اسپرژیلوس کاربرد دارد. جهت اطلاع از جزئیات پیشگیری و درمان عفونت های کاندیدیایی به الگوریتم های شماره ۳۲ و ۳۵ مراجعه شود.

سطح خونی

نمونه خونی ترف، نیم ساعت قبل از تجویز دارو جهت تنظیم دوز زیر نظر سرویس فارماکوتراپی، تا دستیابی به سطح هدف ۵-۱/۵ mg/L پیشنهاد می شود. در صورتی که دوز بارگیری وریکونازول تجویز شده باشد، ارزیابی سطح اولیه دارو میتواند قبل از دوز پنجم در روز ۳ انجام شود و نمونه گیری مجدد در هفته دوم درمان انجام شود. در صورت عدم تجویز دوز بارگیری، سطح خونی بین روزهای ۵ و ۸ اندازه گیری شود. اختلالات سیستم عصبی مرکزی و بینایی اغلب در سطوح بالای ۵/۵-۶ رخ میدهد.

اشکال دارویی

قرص های ۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم و پودر برای تهیه محلول تزریقی ۲۰۰ میلی گرم در بازار دارویی ایران موجود هستند.

نحوه تجویز

فرم خوراکی: مصرف دارو یک ساعت قبل یا بعد غذا پیشنهاد میشود.

فرم وریدی: پودر دارو باید ابتدا با ۱۹ سی سی آب مقطر حل شود تا محلول با غلظت ۱۰ mg/mL ایجاد شود. محلول حاصله تا ۲۴ ساعت قابلیت نگه داری در یخچال را دارد. محلول حاصل بایستی با حداقل ۲۰ سی سی سرم مجددا رقیق شود تا محلول نهایی غلظت زیر ۵ mg/mL داشته باشد. انفوزیون دارو بایستی طی ۱ تا ۳ ساعت (حداکثر سرعت انفوزیون برابر ۳ mg/kg در ساعت) صورت گیرد. همزمان با انفوزیون وریکونازول، نباید داروهای دیگر از همان لاین انفوزیون شوند. همچنین همزمان با انفوزیون دارو نباید انفوزیون فرآورده های خونی یا محلول های غلیظ الکترولیت ها، حتی از لاین های دیگر، انجام شود.

سایر راه های تجویز

در صورتی که بیمار تحمل مصرف خوراکی نداشته باشد، در شرایط تهدید کننده حیات بهتر است از فرم وریدی دارو استفاده شود. در صورت در دسترس نبودن فرم وریدی میتوان قرص را در آب حل کرده و گاوژ کرد. یک ساعت قبل و دو ساعت بعد گاوژ دارو، نباید تغذیه با استفاده از تیوب صورت گیرد.

☒ توجه شود که وریکونازول جزو داروهای پرخطر گروه ۳ میباشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۳۶ رعایت گردد.

موارد منع مصرف و احتیاطات

تنظیم دوز دارو در نارسایی کلیه و نارسایی کبدی نیاز است.

مصرف همزمان با برخی داروها ممنوع است که در قسمت تداخلات ذکر شده اند.

مصرف در شیردهی و بارداری

مصرف در دوران بارداری توصیه نمیشود و در طی باید از روش های پیشگیری از بارداری استفاده شود. اطلاعات موجود در رابطه با مصرف دارو در شیردهی محدود است. تا دستیابی به اطلاعات جامع بهتر است مصرف دارو یا شیردهی حداقل در نوزاد تازه متولد شده صورت نگیرد.

عوارض جانبی

- اختلالات بینایی: شامل جمله تاری دید، تغییر در درک رنگ و فتوفوبیا که در صورت مصرف دارو بیش از ۲۸ روز بایستی بیماران از این جهت پایش شوند. تغییرات بینایی در صورت قطع دارو زیر ۲۸ روز برگشت پذیر است.
- آریتمی افزایش فاصله QT: عارضه شایعی نیست ولی احتمال این عارضه در دوزهای بالای دارو و مصرف همزمان با سایر داروهای ایجاد کننده این عارضه وجود دارد. پیشنهاد میشود هاپیو کالمی و هاپیومنیزیمی بیمار اصلاح شود و مصرف داروهای ایجاد کننده این آریتمی کاهش یابد.
- عارضه کبدی: مشکلات شدید اغلب در طی ۳۰ روز اول شروع دارو مشاهده شده است بنابراین در طی ماه اول مصرف دارو، عملکرد کبدی حداقل یک بار در هفته ارزیابی شود.

- نارسایی آدرنال: این عارضه برگشت پذیر است و بیشتر در بیمارانی دیده میشود که به صورت همزمان کورتیکواستروئید دریافت میکنند. پایش علائم در بیماران با خطر بالا پیشنهاد میشود.

تداخلات دارویی

- وریکونازول از مهارکننده های قوی آنزیم CYP3A4 و CYP2C9 است و با داروهایی که توسط این آنزیم ها متابولیزه میشوند تداخل دارد. مصرف همزمان با برخی داروها مثل آلپرازولام، اپرپیتانت، آلکالوئیدهای ارگوت، سیمواستاتین، اپلرون، تامسولوسین، رانولازین، ممنوع است ولی اغلب داروها با پایش عوارض و کاهش دوز قابلیت تجویز دارند. در هنگام تجویز وریکونازول، دوز CNI حدود ۵۰ تا ۸۰٪ کاهش یافته و سطح خونی مرتب پایش شود. در هنگام تجویز وریکونازول، ترجیحا mTORi ها (به ویژه سیرولیموس) مصرف نشود و یا در صورت مصرف سطح داروها تا یک هفته پس از قطع وریکونازول مانیتور شود. در اغلب موارد کاهش دوز ۵۰-۹۰٪ دوز mTORi لازم است. وریکونازول سبب کاهش متابولیت فعال و در نتیجه اثربخشی تیکاگرلور میشود و مصرف همزمان آن ها ممنوع است.
- مصرف وریکونازول با داروهای افزایش دهنده فاصله QT سبب افزایش ریسک آریتمی میشود. مصرف همزمان با اریترومایسین، دومپریدون، پیموزاید و کینیدین ممنوع است. مصرف برخی داروها مثل سیتالوپرام، متادون، لووفلوکساسین، داروهای آنتی آریتمی کلاس ۱ و ۳ و آنتی سایکوتیک ها باید با مانیتور و کاهش دوز این داروها باشد.
- وریکونازول توسط آنزیم های CYP3A4 و CYP2C19 متابولیزه میشود و با داروهایی که این آنزیم را تحت تاثیر قرار میدهند، تداخل دارد. مصرف همزمان با ریفامپین، کاربامازپین و هوفاریقون ممنوع است. در صورت مصرف (فوس) فنی توئین دوز وریکونازول باید افزایش یابد.

آمفوتریسین بی

جایگاه مصرف و دوز دارو

درمان موکور مایکوزیس، کریپتوکوکوس و یا آسپرژیلوس مهاجم مقاوم به خط اول
 آمفوتریسین بی لیپروزومال با دوز ۳-۵ mg/kg روزانه وریدی و یا آمفوتریسین بی دئوکسی کولات با دوز ۱ mg/kg روزانه وریدی
 برای آسپرژیلوس و آمفوتریسین بی لیپروزومال با دوز ۱۰ mg/kg روزانه وریدی برای موکور مایکوزیس کاربرد دارد. برای اطلاعات
 تفصیلی به الگوریتم های شماره ۳۵ تا ۳۷ در فصل ۵ مراجعه شود.

اشکال دارویی

ویال ۵۰ میلی گرمی هر دو نوع آمفوتریسین بی لیپروزومال و دئوکسی کولات در ایران موجود هستند.

نحوه تجویز

دارو باید در دکستروز ۵٪ رقیق شود. حداقل حجم برای رقیق سازی هر ویال آمفوتریسین بی لیپروزومال ۲۵ میلی لیتر (حداکثر غلظت نهایی: ۲ mg/ml) و برای هر ویال آمفوتریسین بی دئوکسی کولات ۵۰۰ میلی لیتر (حداکثر غلظت نهایی: ۰/۱ mg/ml) هنگام تجویز از طریق رگ محیطی و ۲۰۰ میلی لیتر (حداکثر غلظت نهایی: ۰/۲۵ mg/ml) هنگام تجویز از طریق رگ مرکزی است. لاین تزریق باید قبل و بعد از انفوزیون دارو با دکستروز ۵٪ شستشو داده شود.

زمان انفوزیون آمفوتریسین بی لیپوزومال ۶-۲ ساعت و در مورد آمفوتریسین بی دئوکسی کولات ۶-۴ ساعت باشد.

مصرف در شیردهی و بارداری

دارو میتواند در بارداری مورد استفاده قرار گیرد. هر چند طبق بروشور دارو، شیردهی در حین مصرف توصیه نشده است ولی به دلیل جذب خوراکی پایین دارو احتمال سمیت در کودک بسیار کم است.

عوارض جانبی

- عوارض حین تزریق: برای پیشگیری از بروز عوارض حین تزریق ۶۰-۳۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون به ویژه در سه دوز اول دارو، میتوان از یکی از موارد زیر استفاده کرد:
 - استامینوفن+ دیفن هیدرامین
 - هیدروکورتیزون با دوز ۲۵ mg (با کنترل قندخون بیمار)
- در صورتی که در حین تزریق، لرز شدید بروز کرد می توان جهت کنترل عارضه، ۵-۱۲/۵۰ پتدین (با شرط نرمال بودن شرایط کلیوی و عدم وجود مشکلات نورولوژیک) تجویز کرد.
- ترومبوفلیت: برای جلوگیری از بروز ترومبوفلیت، تجویز از طریق رگ مرکزی، تعویض متناوب لاین تزریق، غلظت نهایی کمتر از ۱ mg/ml و انفوزیون در طی حداقل ۴ ساعت پیشنهاد می شوند.
- سمیت کلیوی: جهت کاهش ریسک سمیت کلیوی، تجویز ۱-۰/۵ لیتر نرمال سالین قبل از انفوزیون دارو و عدم تجویز همزمان سایر داروهای نفروتوکسیک تا حد امکان توصیه میشود.
- همچنین در طی دوره درمان الکترولیت‌ها پایش شوند و ترجیحا $Mg > 2/5 \text{ mg/dl}$ و $K > 4 \text{ mEq/l}$ حفظ شود. در صورت بروز هایپوکالمی می توان از مکمل پتاسیم و/یا اسپیرونولاکتون جهت اصلاح سطح پتاسیم استفاده کرد.
- آنافیلاکسی: با توجه به وجود گزارشات مبنی بر بروز آنافیلاکسی، شروع دارو بایستی تحت مانیتور دقیق باشد و امکانات احیا قلبی ریوی در مراکز تجویز وجود داشته باشد. در صورت ایجاد مشکلات تنفسی شدید انفوزیون دارو باید قطع شود.

تداخلات دارویی

- فوسکارنت: سمیت کلیوی آمفوتریسین را به شدت افزایش میدهد و مصرف همزمان (جز در موارد خاص) ممنوع است.
- کلیستین: مصرف همزمان دو دارو سمیت کلیوی بالایی ایجاد میکند و بهتر است جز در موارد ضروری همزمان مصرف نشوند. در صورت مصرف همزمان بیماران باید از نظر کلیوی مانیتور شوند.
- (وال) گان سیکلوویر: سمیت کلیوی دارو را افزایش میدهند و بیماران باید از نظر کلیوی مانیتور شوند.
- کورتیکواستروئیدهای سیستمیک: اثرات هایپوکالمیک دارو را افزایش میدهند و نیاز به مانیتور الکترولیت ها در مصرف همزمان وجود دارد.

پوساکونازول

جایگاه مصرف و دوز دارو

در درمان موکورمایکوزیس و برخی درگیری های کاندیدایی کاربرد دارد. دوز دارو برحسب شکل دارویی و نوع بیماری متفاوت است. برای اطلاعات تفصیلی به الگوریتم های شماره ۳۴ و ۳۶ مراجعه شود.

اشکال دارویی

اشکال دارویی سوسپانسیون خوراکی ۱۰۵ میلی لیتری حاوی ۴۰ میلی گرم در یک میلی لیتر، قرص های ۱۰۰ میلی گرم آهسته رهش و دارای پوشش روده ای و ویال حاوی محلول غلیظ ۳۰۰ میلی گرم در ۱۶/۷ میلی لیتر (۱۸ میلی گرم در میلی لیتر) در ایران موجود است.

نحوه تجویز

سوسپانسیون: قبل از استفاده به خوبی تکان داده شود و به همراه یا در طی ۲۰ دقیقه بعد از مصرف غذای چرب تجویز شود. در صورت عدم تحمل غذای چرب، همراه با نوشیدنی های اسیدی مصرف شود. برای جذب بهتر، دوز روزانه در طی ۴ دوز منقسم تجویز شود.

قرص های آهسته رهش: نسبت به سوسپانسیون جذب بهتری دارد و در صورت دسترسی، شکل دارویی انتخابی است. قرص ها جویده، خرد، نصف و در آب حل نشوند و همراه غذا استفاده شوند.

تزریقی: دارو باید تا زمان مصرف در دمای ۸-۲ درجه و جهت محافظت از نور در درون جعبه نگهداری شود. پیش از آماده سازی، ویال دارو از یخچال خارج شود تا با دمای محیط به تعادل برسد. محتویات ویال به یکی از سرم های هاف سالین، نرمال سالین، دکستروز ۵٪، دکستروز سالین، دکستروز هاف سالین اضافه گردد تا محلول به غلظت ۲-۱ میلی گرم در میلی لیتر برسد. توجه شود که دارو نباید با محلول رینگر لاکتات و محلول سدیم بی کربنات رقیق شود. بهتر است محلول رقیق شده بلافاصله پس از رقیق سازی مورد مصرف قرار گیرد ولی در صورت عدم مصرف، حداکثر به مدت ۲۴ ساعت در دمای یخچال قابلیت نگهداری دارد. دارو باید با استفاده از ست های تزریقی دارای فیلتر ۰/۲۲ میکرون از جنس پلی اتر سولفون (PES) یا پلی وینیلیدن دی فلوراید (PVDF) انفوزیون گردد. این ست ها در داروخانه موجود است. انفوزیون دارو آهسته طی ۹۰ دقیقه از رگ مرکزی انجام شود. در صورت عدم دسترسی به رگ مرکزی، فقط یک تک دوز از دارو از طریق رگ محیطی می تواند طی ۳۰ دقیقه آهسته انفوزیون گردد.

منع مصرف و احتیاطات

مصرف این دارو با آتورواستاتین یا لووستاتین ممنوع است (افزایش غلظت استاتین) و بهتر است استفاده از دیگر استاتین ها همانند رزواستاتین مدنظر قرار گیرد.

مصرف دارو در بیماران دریافت کننده مشتقات ارگوت و سیرولیموس ممنوع است. در صورت نیاز به مصرف همزمان با سیرولیموس کاهش ۵۰-۹۰٪ دوز سیرولیموس قبل از شروع پوساکونازول توصیه میشود.

مصرف دارو در بیماران مصرف کننده داروهای افزایش دهنده QT که سوبسترای CYP3A4 هستند (مانند پیموزاید)، ممنوع است.

فرم تزریقی دارو حاوی سیکلودکستین است که احتمال تجمع آن در افراد با $eGFR < 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ وجود دارد و بهتر است در این بیماران سایر فرم های دارویی استفاده شود.

با توجه به وجود سدیم در فرمولاسیون محلول تزریقی، احتیاط های لازم در بیمارانی که محدودیت مصرف سدیم دارند صورت گیرد.

عوارض جانبی

- ترومبوفلیت: تجویز مکرر دارو از رگ محیطی ممکن است سبب ترومبوفلیت شود و در صورت نیاز به تجویز دوزهای مکرر، انفوزیون باید طی ۹۰ دقیقه از طریق رگ مرکزی انجام گردد.
- عوارض گوارشی شامل اسهال، تهوع و استفراغ و درد شکم از شایع ترین عوارض دارو هستند.
- اختلالات کبدی شامل طیف وسیعی از عوارض ملایم تا شدید: مانیتور عملکرد کبدی به صورت پایه و طی درمان با دارو ضروری است. در صورت ایجاد علائم بالینی آسیب کبدی ناشی از دارو باید قطع درمان مدنظر قرار گیرد.
- اختلالات الکترولیتی شامل هایپوکالمی، هایپومگنیزمی و هایپوکلسمی: اختلالات الکترولیتی بایستی قبل از شروع دارو اصلاح شوند.

تداخلات دارو

پوساکونازول مهار کننده قوی CYP3A4 است و باعث افزایش غلظت داروهایی میشود که سوبسترای این آنزیم هستند. مصرف همزمان برخی از داروها همانند سیرولیموس، مشتقات ارگوت، آلپرازولام، نیمودیپین، تامسولوسین، لوواستاتین، سیمواستاتین، آتورواستاتین و پیموزاید ممنوع است. ولی در مورد اغلب داروها با مانیتور عوارض یا سطح خونی قابل استفاده است همانند تاکرولیموس، سیکلوسپورین، اورولیموس، نیفدیپین، کوتیپین و آریپیپرازول.

١. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International liver transplantation society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2018;102(5):727-43.
٢. Busuttil RW, Klintmalm GB. *Transplantation of the Liver E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2014.
٣. Cillo U, De Carlis L, Del Gaudio M, De Simone P, Fagiuoli S, Lupo F, et al. Immunosuppressive regimens for adult liver transplant recipients in real-life practice: consensus recommendations from an Italian Working Group. *Hepato Int*. 2020.
٤. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, et al. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2016;64(2):433-85.
٥. Sussman NL, Vierling JM. Liver transplantation in adults: Overview of immunosuppression 2020 [Available from: www.uptodate.com].
٦. Tan PS, Muthiah MD, Koh T, Teoh YL, Chan A, Kow A, et al. Asian Liver Transplant Network Clinical Guidelines on Immunosuppression in Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(3):470-80.
٧. Best LM, Leung J, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Milne EJ, et al. Induction immunosuppression in adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):Cd013203.
٨. Petite SE, Bollinger JE, Egtesad B. Antithymocyte globulin induction therapy in liver transplant: old drug, new uses. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016;50(7):592-8.
٩. Haddad E, McAlister V, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Glud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database of systematic reviews*. 2006.(٤)
١٠. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver transplantation*. 2013;19(1):3-26.
١١. Fairfield C, Penninga L, Powell J, Harrison EM, Wigmore SJ. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):Cd007606.
١٢. Dashti-Khavidaki S, Saidi R, Lu H. Current status of glucocorticoid usage in solid organ transplantation. *World Journal of Transplantation*. 2021;11(11):443.
١٣. Dobbels F, De Bleser L, Berben L, Kristanto P, Dupont L, Nevens F, et al. Efficacy of a medication adherence enhancing intervention in transplantation: The MAESTRO-Tx trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(5):499-508.
١٤. Neuberger J, Mamelok R, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed Introduction of Reduced-Dose Tacrolimus, and Renal Function in Liver Transplantation: The 'ReSpECT' Study. *American journal of transplantation*. 2009;9(2):327-36.
١٥. Trunečka P, Klempnauer J, Bechstein W, Pirenne J, Friman S, Zhao A, et al. Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens—The DIAMOND Study. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(7):1843-54.
١٦. De Simone P, Fagiuoli S, Cescon M, De Carlis L, Tisone G, Volpes R, et al. Use of everolimus in liver transplantation: recommendations from a working group. *Transplantation*. 2017;101(2):239.

- .۱۷ Zhang ZH, Li LX, Li P, Lv SC, Pan B, He Q. Sirolimus in Liver Transplant Recipients with Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-Analysis. *J Invest Surg.* 2019;32(7):632-41.
- .۱۸ Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl.* 2012;18(1):62-9.
- .۱۹ Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(10):1260-73.
- .۲۰ Andrassy J, Hoffmann VS, Rentsch M, Stangl M, Habicht A, Meiser B, et al. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2012;94(12):1208-17.
- .۲۱ Hananeh Baradaran Hm, Bardia Karim, Simin Dashti-Khavidaki, Bahahre Laki Should mammalian target of rapamycin inhibitors be avoided in very early post liver transplantation period? A systematic review and meta-analysis of randomized control trials.
- .۲۲ Cillo U, Saracino L, Vitale A, Bertacco A, Salizzoni M, Lupo F, et al. Very Early Introduction of Everolimus in De Novo Liver Transplantation: Results of a Multicenter, Prospective, Randomized Trial. *Liver Transplantation.* 2019;25(2):242-51.
- .۲۳ De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transplantation.* 2009;15(10):1262-9.
- .۲۴ Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle-Newhall E, Mayer D, Neuhaus P, et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12-and 36-month results. *Liver transplantation.* 2006;12(11):1640-8.
- .۲۵ Manzia TM, Angelico R, Toti L, Grimaldi C, Sforza D, Vella I, et al. Ab initio Everolimus-based Versus Standard Calcineurin Inhibitor Immunosuppression Regimen in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2018;50(1):175-83.
- .۲۶ De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar H, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *American Journal of Transplantation.* 2012;12(11):3008-20.
- .۲۷ Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar H, Neuhaus P, Schemmer P, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation—PROTECT. *American Journal of Transplantation.* 2012;12(7):1855-65.
- .۲۸ Jeng LB, Lee SG, Sooin AS, Lee WC, Suh KS, Joo DJ, et al. Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in living-donor liver transplant recipients: 12-month results of a randomized multicenter study. *Am J Transplant.* 2018;18(6):1435-46.
- .۲۹ Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar H, Beckebaum S, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *American journal of transplantation.* 2013;13(7):1734-45.
- .۳۰ Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, et al. Long-term follow-up of five yr shows superior renal function with everolimus plus early calcineurin inhibitor withdrawal in the PROTECT randomized liver transplantation study. *Clinical transplantation.* 2016;30(6):741-8.
- .۳۱ Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14(3):701-10.

- .۳۲ Teperman L, Moonka D, Sebastian A, Sher L, Marotta P, Marsh C, et al. Calcineurin Inhibitor-Free Mycophenolate Mofetil/Sirolimus Maintenance in Liver Transplantation: The Randomized Spare-the-Nephron Trial. *Liver transplantation*. 2013;19(7):675-89.
- .۳۳ Masetti M, Montalti R, Rompianesi G, Codeluppi M, Gerring R, Romano A, et al. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and everolimus monotherapy in de novo liver transplant recipients preserves renal function. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(10):2252-62.
- .۳۴ Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):Cd011639.
- .۳۵ Lin M, Mittal S, Sahebjam F, Rana A, Sood GK. Everolimus with early withdrawal or reduced-dose calcineurin inhibitors improves renal function in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical transplantation*. 2017;31(2):e12872.
- .۳۶ Glover TE, Watson CJ, Gibbs P, Bradley JA, Ntzani EE, Kosmoliaptis V. Conversion from calcineurin to mammalian target of rapamycin inhibitors in liver transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation*. 2016;100(3):621-9.
- .۳۷ Cotler SJ. Liver transplantation in adults: Treatment of acute T cell-mediated (cellular) rejection of the liver allograft 2020 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-in-adults-treatment-of-acute-t-cell-mediated-cellular-rejection-of-the-liver-allograft>].
- .۳۸ Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(10):2816-35.
- .۳۹ Jadowiec CC, Morgan PE, Nehra AK, Hathcock MA, Kremers WK, Heimbach JK, et al. Not all cellular rejections are the same: differences in early and late hepatic allograft rejection. *Liver Transplantation*. 2019;25(3):425-35.
- .۴۰ Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and chronic rejection after liver transplantation: what a clinician needs to know. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2017;7(4):358-66.
- .۴۱ Hogen R, DiNorcia J, Dhanireddy K. Antibody-mediated rejection: what is the clinical relevance? *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(2):97-104.
- .۴۲ Lee M. Antibody-Mediated Rejection After Liver Transplant. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(2):297-309.
- .۴۳ Baradaran H, Dashti-Khavidaki S, Taher M, Talebian M, Nasiri-Toosi M, Jafarian A. Antibody-Mediated Rejection in Adult Liver Transplant Recipients: A Case Series and Literature Review. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2021.
- .۴۴ Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(4):358-66.
- .۴۵ Cheng CW, Hendrickson JE, Tormey CA, Sidhu D. Therapeutic plasma exchange and its impact on drug levels: an ACLPS critical review. *American journal of clinical pathology*. 2017;148(3):190-8.
- .۴۶ Ibrahim RB, Liu C, Cronin SM, Murphy BC, Cha R, Swerdlow P, et al. Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2007;27(11):1529-49.
- .۴۷ Mahmoud SH, Buhler J, Chu E, Chen SA, Human T. Drug Dosing in Patients Undergoing Therapeutic Plasma Exchange. *Neurocritical care*. 2021;34(1):301-11.

- .٤٨ Feltracco P, Barbieri S, Cillo U, Zanus G, Senzolo M, Ori C. Perioperative thrombotic complications in liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(26):8004.
- .٤٩ De Pietri L, Montalti R, Nicolini D, Troisi RI, Moccheggiani F, Vivarelli M. Perioperative thromboprophylaxis in liver transplant patients. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(27):2931.
- .٥٠ Surianarayanan V, Hoather TJ, Tingle SJ, Thompson ER, Hanley J, Wilson CH. Interventions for preventing thrombosis in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021.(٣)
- .٥١ Wilke TJ, Fremming BA, Brown BA, Markin NW, Kassel CA. 2020 Clinical Update in Liver Transplantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021.
- .٥٢ Santeusanio AD, Weinberg AD, Florman SS, Schiano TD. Safety of direct-acting oral anticoagulants relative to warfarin in a matched cohort of liver transplant recipients. *Clinical transplantation*. 2020;34(1):e13756.
- .٥٣ Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021.
- .٥٤ Lam E, Bashir B, Chaballa M, Kraft WK. Drug interactions between direct-acting oral anticoagulants and calcineurin inhibitors during solid organ transplantation: considerations for therapy .Expert review of clinical pharmacology. 2019;12(8):781-90.
- .٥٥ Bixby AL, Lichvar AB, Salerno D, Park JM. Use of direct-acting oral anticoagulants in solid organ transplantation: A systematic review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;41(1):28-43.
- .٥٦ Lichvar AB, Pierce DR, Salerno D, Klem P, Waldman G, Park JM. Utilization of direct-acting oral anticoagulation in solid organ transplant patients: A national survey of institutional practices. *Clinical transplantation*:(٦)٣٤;٢٠٢٠ .e13853.
- .٥٧ Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L-A, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*. 2016;48(04):385-402.
- .٥٨ Douketis JD, Lip G. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. *UpToDate*. 2019:1-28.
- .٥٩ Gaglio PJ, Cotler SJ. Liver transplantation in adults: Long-term management of transplant recipients. *wwwuptodatecom*. 2020.
- .٦٠ Malek-Hosseini SA, Jafarian A, Nikeghbalian S, Poustchi H, Lankarani KB, Toosi MN, et al. Liver transplantation status in Iran: a multi-center report on the main transplant indicators and survival rates. *Archives of Iranian medicine*. 2018;21(7):275-82.
- .٦١ Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, Levitsky J, Tokat Y, Ghobrial M, et al. International liver transplantation consensus statement on end-stage liver disease due to nonalcoholic steatohepatitis and liver transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):45-56.
- .٦٢ Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
- .٦٣ Yang YJ, Zhang C-Y, Gui Y, Liu J-B, Sun J-J, Fan H. *WJG*. *World J Gastroenterol*. 2019;25(14):1666-83.
- .٦٤ Lok AS. Liver transplantation for chronic hepatitis B virus infection: Wolters Kluwer; 2020 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-for-chronic-hepatitis-b-virus-infection>].
- .٦٥ Guidelines BTS. Guidelines for Hepatitis B & Solid Organ Transplantation. British Transplantation Society. March, 2018.

- .۶۶ Dickson RC, Terrault NA, Ishitani M, Reddy KR, Sheiner P, Luketic V, et al. Protective antibody levels and dose requirements for IV 5% Nabi Hepatitis B immune globulin combined with lamivudine in liver transplantation for hepatitis B-induced end stage liver disease. *Liver transplantation*. 2006;12(1):124-33.
- .۶۷ Te H, Doucette K. Viral hepatitis: guidelines by the American society of transplantation infectious disease community of practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13514.
- .۶۸ Carvalho MG. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs* 2018.
- .۶۹ شاهین م. راهنمای درمان هیپاتیت سی در ایران انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران (بازبینی سال ۱۳۹۶).
- .۷۰ Terrault NA, McCaughan GW, Curry MP, Gane E, Fagiuoli S, Fung JY, et al. International liver transplantation society consensus statement on hepatitis C management in liver transplant candidates. *Transplantation*. 2017;101(5):945-55.
- .۷۱ Terrault NA, Berenguer M, Strasser SI, Gadano A, Lilly L, Samuel D, et al. International liver transplantation society consensus statement on hepatitis C management in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2017;101(5):956-67.
- .۷۲ Heneghan MA. Autoimmune hepatitis: Treatment 2021 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-hepatitis-treatment?search=Autoimmune%20hepatitis:%20Treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1].
- .۷۳ Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011;60(12):1611-29.
- .۷۴ Faisal N, Renner EL. Recurrence of autoimmune liver diseases after liver transplantation. *World journal of hepatology*. 2015;7(29):2896.
- .۷۵ Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transplantation*. 2013;19(10):1065-77.
- .۷۶ Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, Allison M, Athale A, Creamer F, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2015;63. ۴۶-۱۱۳۹:(۵)
- .۷۷ Kowdley KV. Primary sclerosing cholangitis in adults: Management: UpToDate; 2021 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/primary-sclerosing-cholangitis-in-adults-management?search=Primary%20sclerosing%20cholangitis%20in%20adults:%20Management&source=search_result&selectedTitle=1~111&usage_type=default&display_rank=1].
- .۷۸ Kanizaj TF, Mijic M. Inflammatory bowel disease in liver transplanted patients. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(18):3214.
- .۷۹ Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, Roccarina D, Thorburn D, Trivedi P, et al. Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival. *Gastroenterology*. 2019;156(1):96-107. e1.
- .۸۰ Charatchoenwittaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, Enders FT, Lindor KD, Krom RA, et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2007;13(9):1236-45.
- .۸۱ Steven Flamm FDG, Raoul Poupon. Liver transplantation in primary biliary cholangitis 2021 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-in-primary-biliary-cholangitis?search=Liver%20transplantation%20in%20primary%20biliary%20cholangitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1].
- .۸۲ George Tsoulfas SAC, Eddie K Abdalla, Carlton C Barnett, Martin Hertl. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: UpToDate; 2021 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-for-hepatocellular-carcinoma>].

- .⁸³ Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation*. 2016;100(1):116.
- .⁸⁴ Dharia A, Boulet J, Sridhar VS, Kitchlu A. Cancer Screening in Solid Organ Transplant Recipients: A Focus on Screening Liver, Lung, and Kidney Recipients for Cancers Related to the Transplanted Organ. *Transplantation*. 2022;106(1):e64-e5.
- .⁸⁵ Murray KF, Carithers Jr RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(6):1407-32.
- .⁸⁶ Liver EAFTSOT. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *Journal of hepatology*. 2016;64(1):179-202.
- .⁸⁷ Chinnakotla S, Klintmalm GB, Kim P, Tomiyama K, Klintmalm E, Davis GL, et al. Long-term follow-up of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with antithrombotic therapy based on the etiology. *Transplantation*. 2011;92(3):341-5.
- .⁸⁸ Hernández-Gea V, De Gottardi A, Leebeek FW, Rautou P-E, Salem R, Garcia-Pagan JC. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. *Journal of hepatology*. 2019;71(1):175-99.
- .⁸⁹ Malinis M, Boucher HW, Practice AIDCo. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13548.
- .⁹⁰ Kaul DR, Sharma TS, Practice AIDCo. Human T-cell lymphotropic virus in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13575.
- .⁹¹ Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM, McGuire BM, Mulligan DC, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement 2021 [Available from: <https://www.aasld.org/sites/default/files/2021-11/AASLD%20COVID-19%20Expert%20Panel%20Consensus%20Statement%20Update%2011.02.2021.pdf>].
- .⁹² Ajit P Limaye FKH. COVID-19: Issues related to solid organ transplantation 2021 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-solid-organ-transplantation>].
- .⁹³ Miller R, Assi M, Practice AIDCo. Endemic fungal infections in solid organ transplant recipients—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13553.
- .⁹⁴ Wolfe CR, Ison MG, Practice AIDCo. Donor-derived infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13547.
- .⁹⁵ Baddley JW, Forrest GN, Practice AIDCo. Cryptococcosis in solid organ transplantation—guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13543.
- .⁹⁶ La Hoz RM, Morris MI, Practice AIDCo. Intestinal parasites including cryptosporidium, cyclospora, giardia, and microsporidia, entamoeba histolytica, strongyloides, schistosomiasis, and echinococcus: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13618.
- .⁹⁷ Gajurel K, Dhakal R, Deresinski S. Leishmaniasis in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical transplantation*. 2017;31(1):e12867.
- .⁹⁸ Camargo LFA, Kamar N, Gotuzzo E, Wright AJ. Schistosomiasis and Strongyloidiasis recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation*. 2018;102(2S):S27-S34.

- .۹۹ Abbo LM, Grossi PA, Practice AICo. Surgical site infections: guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13589.
- .۱۰۰ Abbo LM, Grossi PA. Surgical site infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13589.
- .۱۰۱ Network NHS. Surgical Site Infection Event (SSI): The Centers for Disease Control and Prevention 2021 [Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf>].
- .۱۰۲ Subramanian AK, Theodoropoulos NM. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13513.
- .۱۰۳ Nasiri MJ, Pormohammad A, Goudarzi H, Mardani M, Zamani S, Migliori GB, et al. Latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis on TST and IGRA. *Infection*. 2019.۶۱-۳۵۳:(۳)۴۷;
- .۱۰۴ Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147-e95.
- .۱۰۵ Caroline S Zeind MGC. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*: LWW; Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
- .۱۰۶ Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A ,et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):833-9.
- .۱۰۷ Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31.
- .۱۰۸ Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients- Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13512.
- .۱۰۹ Vondracek SF, Teitelbaum I, Kiser TH. Principles of Kidney Pharmacotherapy for the Nephrologist: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):442-58.
- .۱۱۰ Lee DH, Zuckerman RA. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13526.
- .۱۱۱ Pergam SA, Limaye AP. Varicella zoster virus in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13622.
- .۱۱۲ Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13652.
- .۱۱۳ Eid AJ, Ardura MI. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13535.
- .۱۱۴ Ghadimi M, Mohammadpour Z, Dashti-Khavidaki S, Milajerdi A. m-TOR inhibitors and risk of Pneumocystis pneumonia after solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2019;75(11):1471-80.

- .110 Fishman JA, Gans H. Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13587.
- .116 Aslam S, Rotstein C. Candida infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13623.
- .117 Montravers P, Perrigault P, Timsit J, Mira J, Lortholary O, Leroy O, et al. Antifungal therapy for patients with proven or suspected Candida peritonitis: Amarcand2, a prospective cohort study in French intensive care units. Clinical Microbiology and Infection. 2017;23(2):117. e1- e8.
- .118 Hellinger WC, Bonatti H, Yao JD, Alvarez S, Brumble LM, Keating MR, et al. Risk stratification and targeted antifungal prophylaxis for prevention of aspergillosis and other invasive mold infections after liver transplantation. Liver transplantation. 2005;11(6):656-62.
- .119 Eschenauer G, Kwak E, Humar A, Potoski B, Clarke L, Shields R, et al. Targeted versus universal antifungal prophylaxis among liver transplant recipients. American journal of transplantation. 2015;15(1):180-9.
- .120 Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. Liver Transplantation. 2008;14(8):900-9.
- .121 Giannella M, Bartoletti M, Morelli M, Cristini F, Tedeschi S, Campoli C, et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients: one size does not fit all. Transplant Infectious Disease. 2016;18(4):538-44.
- .122 Kim YJ, Kim SI, Choi JY, Yoon SK, Na GH, You YK, et al. Invasive fungal infection in liver transplant recipients in a prophylactic era: A multicenter retrospective cohort study in Korea. Medicine. 2019;98(26)
- .123 Liu X, Ling Z, Li L, Ruan B. Invasive fungal infections in liver transplantation. International Journal of Infectious Diseases. 2011;15(5):e298-e304.
- .124 Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. The Lancet. 2003;362(9398):1828-38.
- .125 Issa NC, Fishman JA, Snyderman DR. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. Clinical Infectious Diseases. 2009;48(6):772-86.
- .126 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2016;62(4):e1-e50.
- .127 Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13544.
- .128 Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2016;63(4):e1-e60.
- .129 Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis. 2019;19(12):e405-e21.
- .130 Shoham S, Dominguez EA. Emerging fungal infections in solid organ transplant recipients: Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13525.
- .131 Baddley JW, Forrest GN. Cryptococcosis in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13543.

- .۱۳۲ Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291-322.
- .۱۳۳ Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468-e95.
- .۱۳۴ Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, Soin AS. Long-term Management of the Adult Liver Transplantation Recipients. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2021;11(2):239-53.
- .۱۳۵ Haagsma EB, Thijn CJ, Post JG, Slooff MJ, Gips CH. Bone disease after orthotopic liver transplantation. *Journal of hepatology*. 1988;6(1):94-100.
- .۱۳۶ Lan GB, Xie XB, Peng LK, Liu L, Song L, Dai HL. Current Status of Research on Osteoporosis after Solid Organ Transplantation: Pathogenesis and Management. *Biomed Res Int*. 2015;2015:413169.
- .۱۳۷ Shane E, Rosen HN. Osteoporosis after solid organ or stem cell transplantation [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/osteoporosis-after-solid-organ-or-stem-cell-transplantation>].
- .۱۳۸ Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1521-37.
- .۱۳۹ Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(26):254-۶-۷
- .۱۴۰ Rosen HN. Risks of bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis: UpToDate; 2021 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/risks-of-bisphosphonate-therapy-in-patients-with-osteoporosis?search=risks%20of%20bisphosphonate&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1].
- .۱۴۱ Miller PD. Osteoporosis in patients with chronic kidney disease: Management: UpToDate; 2021 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/osteoporosis-in-patients-with-chronic-kidney-disease-management?search=osteoporosis%20in%20ckd&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1].
- .۱۴۲ Courson AY, Lee JR, Aull MJ, Lee JH, Kapur S, McDermott JK. Routine prophylaxis with proton pump inhibitors and post-transplant complications in kidney transplant recipients undergoing early corticosteroid withdrawal. *Clinical Transplantation*. 2016;30(6):694-702.
- .۱۴۳ Rouse GE, Hardinger K, Tsapepas D, Tichy EM. A Comparison of Histamine Receptor Antagonists Versus Proton Pump Inhibitor Gastrointestinal Ulcer Prophylaxis in Kidney Transplant Recipients. *Progress in Transplantation*. 2016;27(1):4-9.
- .۱۴۴ Mohammadi K, Yaribash S, Razi B, Dashti-Khavidaki S. Comparing safety of proton-pump inhibitors versus H2-receptor antagonists in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2022;47(5):567-74.
- .۱۴۵ Gabardi S, Olyaei A. Evaluation of potential interactions between mycophenolic acid derivatives and proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2012;46(7-8):1054-64.
- .۱۴۶ Isoda K, Takeuchi T, Kotani T, Hirano-Kuwata S, Shoda T, Hata K, et al. The proton pump inhibitor lansoprazole, but not rabeprazole, the increased blood concentrations of calcineurin inhibitors in Japanese patients with connective tissue diseases. *Intern Med*. 2014;53(13):1413-8.

- ۱۴۷ Baradaran H, Hashem Zadeh A, Dashti-Khavidaki S, Laki B. Management of drug-induced neutropenia, thrombocytopenia, and anaemia after solid organ transplantation :A comprehensive review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2022.
- ۱۴۸ Ahmadi F, Dashti-Khavidaki S, Khatami M-R, Lessan-Pezeshki M, Khalili H, Khosravi M. Rituximab-related late-onset neutropenia in kidney transplant recipients treated for antibody-mediated acute rejection. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2017;15(4):414-9.
- ۱۴۹ Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver International*. 2010;30(9):1247-58.
- ۱۵۰ Thomas Stasko AMH. Epidemiology and risk factors for skin cancer in solid organ transplant recipients: UpToDate; 2021 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-skin-cancer-in-solid-organ-transplant-recipients>].
- ۱۵۱ Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. *Liver transplantation*. 2006;12(9):1310-6.
- ۱۵۲ Hammad A, Kaido T, Aliyev V, Mandato C, Uemoto S. Nutritional therapy in liver transplantation. *Nutrients*. 2017;9(10):1126.
- ۱۵۳ Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2016. 2016.
- ۱۵۴ Nasiri-Toosi Z, Dashti-Khavidaki S, Nasiri-Toosi M, Khalili H, Jafarian A, Irajian H, et al. Clinical pharmacokinetics of oral versus sublingual administration of tacrolimus in adult liver transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 2012;10(6):586-91.
- ۱۵۵ ACOG Committee Opinion No. 776: Immune Modulating Therapies in Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol*. 2019;133(4):e287-e95.
- ۱۵۶ Ponticelli C, Moroni G. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. *J Clin Med*. 2018;7.(۱۲)
- ۱۵۷ (US) BMNLoM. Tacrolimus: Drugs and Lactation Database (LactMed); 2006 [updated 2021 Dec 20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501104/>].
- ۱۵۸ (US) BMNLoM. Cyclosporine: Drugs and Lactation Database (LactMed); 2006 [updated 2021 Oct 18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501683/>].
- ۱۵۹ Hansen B-A, Bruserud Ø. Hypomagnesemia in critically ill patients. *Journal of intensive care*. 2018;6(1):1-11.
- ۱۶۰ Meena P, Bhargava V, Rana D, Bhalla A, Gupta A. An approach to neurological disorders in a kidney transplant recipient. *Kidney360*. 2020.
- ۱۶۱ Colla L, Diena D, Rossetti M, Manzione AM, Marozio L, Benedetto C, et al. Immunosuppression in pregnant women with renal disease: review of the latest evidence in the biologics era. *Journal of nephrology*. 2018;31(3):361-83.
- ۱۶۲ Shah S, Verma P. Overview of pregnancy in renal transplant patients. *International journal of nephrology*. 2016;2016.
- ۱۶۳ Pilotte AP, Hohos MB, Polson KM, Huftalen TM, Treister N. Managing stomatitis in patients treated with Mammalian target of rapamycin inhibitors. *Clinical journal of oncology nursing*. 2011;15.(۵)
- ۱۶۴ Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014;28(3):126-33.
- ۱۶۵ Gharekhani A, Entezari-Maleki T, Dashti-Khavidaki S, Khalili H. A review on comparing two commonly used rabbit anti-thymocyte globulins as induction therapy in solid organ transplantation. *Expert opinion on biological therapy*. 2013;13(9):1299-313.
- ۱۶۶ EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.

.۱۶۷ Ahmadi F, Dashti-Khavidaki S, Khatami MR, Lessan-Pezeshki M, Khalili H, Khosravi M. Rituximab-Related Late-Onset Neutropenia in Kidney Transplant Recipients Treated for Antibody-Mediated Acute Rejection. *Exp Clin Transplant*. ۹-۴۱۴:(۴)۱۵;۲۰۱۷.