

فارماکوتراپی و مراقبت‌های بعد از پیوند کلیه

فصل ۱: خلاصه ایمونوساپرسیو تراپی پیوند کلیه.....	۹
جزئیات عملی ایمونوساپرسیو تراپی در بیماران پیوند کلیه	۱۰
رژیم درمانی ایمونو ساپرسیو (بدون rATG induction)	۱۰
رژیم درمانی ایمونو ساپرسیو (با rATG induction)	۱۲
تنظیم دوز سیکلوسپورین/تاکرولیموس	۱۶
فصل ۲: شرح کامل داروهای ایمونوساپرسیو در پیوند کلیه.....	۱۹
سیکلوسپورین	۱۹
تداخلات دارویی CNI ها	۲۳
تاکرولیموس	۲۷
مایکوفنولات موفتیل (MMF)	۲۸
مایکوفنولات سدیم	۳۱
آزاتیوپرین	۳۲
سیرولیموس	۳۴
کور تیکواستروئیدها	۳۵
فصل ۳: مایع درمانی، پیشگیری و درمان مشکلات بعد از پیوند کلیه.....	۴۱
مایع درمانی بیماران پیوند	۴۱
پیشگیری و درمان مشکلات بعد از پیوند کلیه	۴۲
پروفیلاکسی و درمان CMV	۴۴
گان سیکلوویر/وال گان سیکلوویر	۴۴
درمان CMV	۴۶
پیشگیری و درمان PCP	۴۷
درمان PCP	۴۷
پیشگیری از عفونت‌های کاندیدیایی	۴۸
پیشگیری از عفونت‌های ادراری	۴۸
واکسیناسیون	۴۹

۵۰	پیشگیری از اوستثوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها
۵۱	پیشگیری از زخم‌های گوارشی
۵۲	پیشگیری از بیماری‌های قلبی - عروقی
۵۳	بارداری و پیشگیری از بارداری در بیماران پیوند کلیه
۵۵	رژیم غذایی، داروهای مکمل و OTC
۵۶	داروهای بیمار هنگام ترخیص
۵۷	درمان رد حاد پیوند
۵۸	رد همورال خفیف
۶۰	رد همورال متوسط تا شدید
۶۰	ریتوکسی ماب
۶۱	ایمیون گلوبولین وریدی (IVIg)
۶۴	منابع

اصل اساسی در یک رژیم ایمنو ساپرسیو موفق این است که دوز داروهای این رژیم درمانی در حدی باشد که مهار رد پیوند را با حداقل عوارض جانبی برای بیمار تأمین کند. مهار و تضعیف سیستم ایمنی به خصوص در ماه‌های اولیه بعد از پیوند که با ریسک رد پیوند بالایی همراه است اهمیت زیادی دارد. به دنبال تطابق یافتن بافت پیوندی با بدن ریسک بروز رد پیوند کاهش می‌یابد و در نتیجه بعد از مدتی می‌توان دوز داروهای ایمنوساپرسیو را کاهش داد.

عوارض جانبی غیراختصاصی داروهای ایمنوساپرسیو از جمله ریسک بالای بدخیمی و عفونت، به خصوص عفونت‌های فرصت طلب، و همچنین عوارض اختصاصی و وابسته به دوز این داروها موجب می‌شود تلاش اصلی پروتکل‌های درمانی در جهت به کارگیری رژیم‌های سینرژیک به منظور به حداقل رساندن عوارض این داروها باشد.

خلاصه ایمونوساپرسیوتراپی پیوند کلیه

پروتکل درمانی ایمونوساپرسیو بیماران پیوند کلیه شامل ۳ مرحله می‌باشد: فاز اولیه یا القا (Induction)، فاز نگهدارنده (Maintenance)، و فاز درمان رد حاد پیوند (Treatment of acute rejection). بر اساس داروهای موجود در بازار دارویی ایران و نیز ارزیابی عموم بیماران از نظر وضعیت اقتصادی، پروتکل‌های تنظیم شده برای بیماران ایرانی به شرح زیر توضیح داده می‌شود.

۱- فاز اولیه یا القا: در این مرحله قبل از انجام پیوند، اگر رژیم انتخاب شده رژیم سه گانه (Triple therapy) باشد فرد گیرنده پیوند کورتیکواستروئید و مایکوفنولات موفتیل (MMF) را دریافت خواهد کرد.

در صورتی که رژیم چهارگانه (quadruple therapy) باشد، بیمار درمان القایی با آنتی تیموسایت گلوبولین (rATG) نیز دریافت می‌نماید یعنی قبل از پیوند جهت بیمار rATG به همراه کورتیکواستروئید و مایکوفنولات شروع می‌شود.

دوز نمودن داروها در هر یک از رژیم‌های ذکر شده در بالا در صفحات بعد به صورت کامل شرح داده خواهد شد.

۲- فاز نگه دارنده یا Maintenance: در این فاز درمان سه دارویی بیماران بعد از پیوند شامل مهارکننده‌های کلسی نورین (CNI)، کورتیکواستروئید، MMF، ادامه داده می‌شود.

۳- درمان رد پیوند حاد: بسته به نوع رد پیوند ایجاد شده (سلولار یا همورال) از پالس متیل پردنیزولون، ATG، پلاسما فرز، IVIG و ریتوکسیمب استفاده می‌شود. در مورد نحوه درمان هر یک از انواع رد پیوند به صفحات ۶۴-۵۷ مراجعه شود.

* در تمام رژیم‌های فوق دوز سیکلوسپورین و تاکرولیموس و rATG بر اساس وزن ایده آل حساب می‌شود. ساده‌ترین فرمول محاسبه وزن ایده آل بدن به صورت زیر است:

IBW= 50+ (height-150) for male

IBW=45.5+ (height-150) for female

برای محاسبه دوز افراد چاق با تیم فارماکوتراپی مشاوره شود.

جزئیات عملی ایمونوساپرسیو تراپی در بیماران پیوند کلیه

رژیم درمانی ایمونوساپرسیو (بدون rATG induction)

- یک روز قبل از پیوند:
- بیمار شب قبل از عمل جراحی داروهای زیر را دریافت می‌کند.
MMF: 1g, PO
- طی عمل جراحی پیوند:
- همه بیماران یک دوز متیل پردنیزولون در حین عمل جراحی هنگام برقراری مجدد پرفیوژن بافت پیوندی دریافت می‌کنند.
Methylprednisolone: 500 mg (7mg/kg), IV at clamp off
- روز اول بعد از جراحی پیوند:
- Methylprednisolone: 250mg, IV

۲۴ ساعت بعد از جراحی این دوز از متیل پردنیزولون دریافت شود.

MMF: 1g, PO, BD (Q12hrs)

Tacrolimus 0.1mg/kg/d PO یا Cyclosporine: 5mg/kg/d PO

دوز کلی روزانه هر کدام از این دو داروی مهارکننده کلسی نورین در دو دوز منقسم و مساوی به فاصله ۱۲ ساعت از یکدیگر تجویز گردد. تنظیم دوز این دو دارو بر اساس سطح خونی آنها انجام خواهد شد. جهت تنظیم دوز مراجعه شود به مبحث تنظیم دوز سیکلوسپورین/تاکرولیموس و جداول ۱ و ۲.

- روز دوم بعد از جراحی پیوند:

Methylprednisolone: 100mg IV

MMF: 1g, PO BD (Q12hrs)

Tacrolimus 0.1mg/kg/d PO یا Cyclosporine: 5mg/kg/d PO

دوز کلی روزانه هر کدام از این دو داروی مهارکننده کلسی نورین در دو دوز منقسم و مساوی به فاصله ۱۲ ساعت از یکدیگر تجویز گردد. تنظیم دوز این دو دارو بر اساس سطح خونی آنها انجام خواهد شد. جهت تنظیم دوز مراجعه شود به مبحث تنظیم دوز سیکلوسپورین/تاکرولیموس و جداول ۱ و ۲.

- روز سوم بعد از جراحی پیوند:

Prednisolone 1mg/kg/d (max 60mg), PO

MMF: 1g, PO BD (Q12hrs)

Tacrolimus 0.1mg/kg/d PO یا Cyclosporine: 5mg/kg/d PO

دوز کلی روزانه هر کدام از این دو داروی مهارکننده کلسی نورین در دو دوز منقسم و مساوی به فاصله ۱۲ ساعت از یکدیگر تجویز گردد. تنظیم دوز این دو دارو بر اساس سطح خونی آنها انجام خواهد شد. جهت تنظیم دوز مراجعه شود به مبحث تنظیم دوز سیکلوسپورین/تاکرولیموس و جداول ۱ و ۲.

دوز پردنیزولول خوراکی 1mg/kg/d به مدت سه روز حفظ شده و سپس به نحوی کاهش داده می شود که به 20mg/d حدود دو هفته بعد از عمل جراحی برسد (تا دوز 40 میلی گرم روزانه، روزانه 5 میلی گرم کم شود و سپس یک روز در میان 5 میلی گرم).

به این ترتیب حدوداً در پایان هفته دوم دوز پردنیزولون به ۲۰ میلی‌گرم روزانه می‌رسد) این سرعت کاهش پردنیزولون مشروط بر این است که طی این زمان اپیزود رد حاد پیوند رخ ندهد. سپس طبق روند زیر کاهش داده می‌شود تا به دوز ۵mg/d برسد:

Week 3-4 20 mg/d, PO
 Week 5-8 15mg/d, PO
 Week 9-12 10mg/d, PO
 There after 5mg /d, PO

بقیه داروهای رژیم پروفیلاکسی ایمنوساپرسیو بیمار طبق دوزینگ روزهای قبل و با توجه به غلظت‌های خونی هدف که در جداول شماره ۱ و ۲ آمده است ادامه داده می‌شود. از تغییرات شدید در دوز ایمنوساپرسیوها در هنگام کاهش دوز جهت تنظیم سطح خونی اجتناب شود. پیشنهاد می‌شود کاهش دوز سیکلوسپورین ۵۰-۲۵ میلی‌گرم روزانه و کاهش دوز تاکرولیموس ۲-۱ میلی‌گرم روزانه باشد. افزایش دوز با توجه به غلظت خونی با هر سرعتی امکان‌پذیر است. رسیدن به حالت ثبات غلظت دارو با هر تغییر دوز سیکلوسپورین یا تاکرولیموس حدود ۳-۲ روز زمان نیاز دارد. هنگام افزودن یا قطع داروهای تداخل‌کننده با CNIs نیز باید سطح خونی این ایمنوساپرسیوها چک شود. سطح خونی سیکلوسپورین و تاکرولیموس حداقل هفته‌ای دو بار چک شود. در رژیم‌های حاوی تاکرولیموس حداکثر دوز روزانه مایکوفنولات ۱/۵ گرم می‌باشد.

رژیم درمانی ایمنوساپرسیو (با rATG induction)

از تجویز این رژیم در گیرندگان پیوند کلیه سالمند (بیش از ۶۵ سال)، HCV مثبت، HBV مثبت، HIV مثبت اجتناب شود. در صورتی که در رژیم Induction بیمار، rATG نیز وجود داشته باشد رژیم ایمنوساپرسیو بیمار به صورت زیر خواهد بود:

- یک روز قبل از پیوند:
- بیمار شب قبل از عمل جراحی داروهای زیر را دریافت می‌کند:
 MMF: lg, PO

- طی عمل جراحی پیوند:

همه بیماران یک دوز متیل پردنیزولون درحین عمل جراحی به همراه یک دوز rATG دریافت می کنند.

rATG: 1mg/kg IV

انفوزیون این دارو از یک ساعت قبل از جراحی شروع گردد و در طی جراحی ادامه یابد.

Methylprednisolone: 500 mg (7mg/kg), IV at clamp off

- هنگام تجویز rATG باید نیم تا یک ساعت قبل از انفوزیون آن premedication انجام شود:

استامینوفن 500 میلی گرم وریدی یا خوراکی به همراه 100mg هیدروکوتیزون وریدی و 4mg کلرفنیرآمین وریدی. در صورتی که کلرفنیرآمین وریدی در دسترس نباشد می توان از 50mg دیفن هیدرامین خوراکی (20cc الگزیبر دیفن هیدرامین) به عنوان جایگزین کلرفنیرآمین استفاده نمود. Premedication فقط برای سه دوز اول پیشنهاد می گردد. نکات مهم در زمینه رقیق سازی و تزریق rATG در صفحات شماره ۳۷-۳۸ آمده است.

- روز اول بعد از پیوند:

rATG:1mg/k/d IV infusion;

Methylprednisolone: 250mg, IV

MMF: no administration or 500 mg PO, BD (Q12hrs)

(بسته به شمارش گلبول های سفید و پلاکت بیمار)

Tacrolimus 0.1mg/kg/d PO یا Cyclosporine: 5mg/kg/d PO

دوز کلی هر کدام از این دو داروی مهارکننده کلسی نورین در دو دوز منقسم و مساوی به فاصله ۱۲ ساعت از یکدیگر تجویز گردد. تنظیم دوز این دو دارو بر اساس سطح خونی آن ها انجام خواهد شد. جهت تنظیم دوز مراجعه شود به مبحث تنظیم دوز سیکلوسپورین/تاکرولیموس و جداول ۱ و ۲.

- روز دوم بعد از پیوند:

rATG: 1mg/k/d IV infusion;
 Methylprednisolone: 100mg, IV
 MMF: no administration or 500 mg PO, BD (Q12hrs)
 (بسته به شمارش گلبول‌های سفید و پلاکت بیمار)

Tacrolimus 0.1mg/kg/d PO یا Cyclosporine: 5mg/kg/d PO

دوز کلی هر کدام از این دو داروی مهارکنندهٔ کلسی نورین به صورت دو دوز منقسم و مساوی به فاصلهٔ ۱۲ ساعت از یکدیگر تجویز گردد. تنظیم دوز این دو دارو بر اساس سطح خونی آن‌ها انجام خواهد شد. جهت تنظیم دوز مراجعه شود به مبحث تنظیم دوز سیکلوسپورین/تاکرولیموس و جداول ۱ و ۲.

- روز سوم بعد از پیوند

rATG: 1mg/k/d IV infusion;
 Oral prednisolone: 1mg/kg/d (max 60mg/d)
 MMF: 500-1000 mg PO, BD (Q12hrs)
 (بسته به شمارش گلبول‌های سفید و پلاکت‌های بیمار)

Tacrolimus 0.1mg/kg/d PO یا Cyclosporine: 5mg/kg/d PO

دوز کلی هر کدام از این دو داروی مهارکنندهٔ کلسی نورین به صورت دو دوز منقسم و مساوی به فاصلهٔ ۱۲ ساعت از یکدیگر تجویز گردد. تنظیم دوز این دو دارو بر اساس سطح خونی آن‌ها انجام خواهد شد. جهت تنظیم دوز مراجعه شود به مبحث تنظیم دوز سیکلوسپورین/تاکرولیموس و جداول ۱ و ۲.

- روز چهارم بعد از پیوند

rATG: 1mg/k/d IV infusion;
 Oral prednisolone: 1mg/kg/d (max 60mg/d)
 MMF: 500-1000 mg PO, BD (Q12hrs)
 (بسته به شمارش گلبول‌های سفید و پلاکت‌های بیمار)

Tacrolimus 0.1mg/kg/d PO یا Cyclosporine: 5mg/kg/d PO