



ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ЗА УПРАВЛЕНИЕ НА ИМУНОСУПРЕСИВНАТА ТЕРАПИЯ СЛЕД АЛОГЕННА ОРГАНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Раздел А. Индукционна имunosупресивна терапия.

Инициира се 1-7 дни преди или в момента на извършване на трансплантацията. Препоръчва се включване на биологичен агент в схемата на индукционната терапия, като интерлевкин 2 рецепторен антагонист е първа линия на индукционна терапия, а при пациенти с висок имунологичен риск се предпочита използване на антилимфоцитен агент.

Раздел Б. Начална поддържаща имunosупресивна терапия терапия.

В комбинацията за начална имunosупресивна терапия следва да се включат калциневринов инхибитор и антипролиферативен агент, със или без кортикостероиди. Препоръчва се използване на такролимус като първа линия калциневринов инхибитор. Такролимус или циклоспорин А следва да се започнат преди или в момента на трансплантацията, а не след възстановяването на функцията на графта. Препоръчва се използване на микофенолат като първа линия антипролиферативен агент. При пациенти с нисък имунологичен риск, които получават индукционна терапия, се препоръчва спиране на кортикостероидите на първата седмица след трансплантацията. Ако в имunosупресивната комбинация се предвижда участие на mTOR инхибитори, те следва да се започнат след установяване функцията на графта и заздравяване на хирургичните рани.

Раздел В. Продължителна поддържаща имunosупресивна терапия.

При липса на остра реакция на отхвърляне след първите 2-4 месеца от трансплантацията, се препоръчва използване на най-ниските възможни дози на прилаганите имunosупресори. Препоръчва се калциневриновите инхибитори да не се извеждат, а да останат в комбинацията. Ако кортикостероидите са останали в комбинацията повече от една седмица след трансплантацията, те не се препоръчва да се спират - прилагането им следва да продължава.

Раздел Г. Стратегия за оптимизиране себестойността на имunosупресивната терапия.

Стратегия за понижаване на директната себестойност на имunosупресивната терапия (използване на имunosупресори с най-ниска цена) следва да се обсъжда и прилага само ако цените на лекарствата блокират достъпа на пациентите до трансплантация.

Използването на по-евтини имunosупресори с недоказани ефективност и безопасност на клинично равнище, безусловно и значително повишава риска от преждевременна загуба на трансплантирания орган, влошаване на функцията му, застрашава живота на реципиента и влошава на качеството на живота на реципиента. Понижаването на директната себестойност на имunosупресивната терапия обикновено е свързано с повишаване на общата себестойност на грижата за пациента и води до повишаване на крайните разходи за трансплантация. Понижаването на директната себестойност на имunosупресивната терапия може да се осъществи чрез: ограничено прилагане на биологичен агент за индукция при пациенти с висок риск за остро отхвърляне; използване на кетоконазол за минимизиране дозата на калциневриновия инхибитор; използване на недихидропиридинов блокатор на калциевите канали за минимизиране дозата на калциневриновия инхибитор; използване на азатиоприн вместо микофенолат; дългосрочно прилагане на кортикостероиди; използване на адекватно клинично тествани генерични имunosупресори при спазване на следните правила за генерично заместване на имunosупресори: препоръчва се употребата на генерични имunosупресори да се допуска при наличие на резултати от представителни клинични проучвания с трансплантирани

пациенти, доказващи терапевтичната еквивалентност, ефективност и безопасност, както и ползите и ограниченията от прилагане на генерични имуносупресори; превключването от оригинален към генеричен продукт и от един към друг генеричен продукт може да се извършва само от лекар-трансплантолог; всяко превключване следва да се проследява и контролира много често, за да се гарантира постигане оптимален терапевтичен прозорец; последователни повтарящи се превключвания към различни генерични форми на едно и също лекарство са рискови за пациента и не следва да се допускат; пациентите трябва да се информират и образоват как да познаят различните генерични продукти на едно и също лекарство, за да информират лекаря-трансплантолог в случай на неконтролирано заместване; генерични имуносупресори, които не отговарят на стриктните критерии на Европейската лекарствена агенция за лекарства с тесен терапевтичен индекс, не следва да се използват.

Раздел Д. Мониторинг на имуносупресивната терапия

Кръвните концентрации на циклоспорин, такролимус, сиролимус и еверолимус се изследват със следната честота и индикации:

- в ранния следоперативен период - през ден до достигане на прицелните стойности;
- до края на първия месец след операцията или до стабилизация на пациента и функцията на трансплантирания орган - два пъти седмично;
- до края на втория месец от операцията - веднъж седмично и след това, съобразно състоянието на реципиента, честотата постепенно се разрежда до веднъж месечно до края на шестия месец от трансплантацията;
- от шестия до дванадесетия месец след операцията изследванията се разреждат до веднъж на един или два месеца, в зависимост от стабилността на пациента и функцията на трансплантирания орган;
- от втората до петата година изследванията се провеждат веднъж на всеки два - три месеца – т.е., най-малко 4-6 пъти годишно, а след петата година – на всеки три-шест месеца или най-малко 2-4 пъти годишно;
- изследвания се провеждат при всяка промяна на лекарствената терапия и състоянието на пациента, които влияят на имуносупресивните средства;
- изследвания се извършват при всяко понижаване функцията на трансплантирания орган и на бъбречната функция, което може да се дължи на медикаментозна нефротоксичност или реакция на отхвърляне;
- при несъответствие между дозовия режим на имуносупресивната терапия и проявите на токсичност се извършва пълен фармакокинетичен анализ с адекватна фармакотерапевтична консултация;
- при лечение с генерични имуносупресори честотата на изследване след първия месец се удвоява до постигане на стабилизация на прицелните стойности.

Кръв за изследване се взема със затворена система в епруетка с лилава запушалка от 2-3 mL и антикоагулант K2 ЕДТА (вакутейнер за кръвна картина); C0 проба се взема 1 час преди поредна доза, обикновено сутрин; C2 проба се взема два часа $\pm$ 10 min след пореден прием; при контролно изследване трябва да се изчакат 4-7 дни от съответна дозова промяна; при спешно изследване този период не се изчаква.

Интерпретацията на резултатите и оптимизирането на дозовия режим (евентуална дозова корекция) се извършва от лекуващия / консултиращия екип от високо квалифицирани и специално обучени лекари-трансплантолози. Изисква комплексен клиничен анализ и владение на клинично фармакологичните принципи и подходи за управление на имуносупресивната терапия.

Дозовият режим се оптимизира за постигане на следните прицелни стойности:

ЦИКЛОСПОРИН:

Бъбречна трансплантация

		C2	C0
Стандартно дозиране:	0 – 2 месец	1 200-1 800 µg/L	
	3 месец	1 100-1 500 µg/L	150-250 µg/L
	4 – 6 месец	900-1 300 µg/L	
	7 – 12 месец	700-1 100 µg/L	5-150 µg/L
	> 12 месец	650- 950 µg/L	

Ниско дозиране:	0 – 2 месец	1 000-1 300 µg/L	
	3 месец	800-1 100 µg/L	75-150 µg/L
	4 – 6 месец	700-1 000 µg/L	
	7 – 12 месец	600- 900 µg/L	50-100 µg/L
	> 12 месец	500- 700 µg/L	

Чернодробна трансплантация

		C2	C0
Стандартно дозиране:	0 – 2 месец	1 000-1 400 µg/L	
	3 месец	800-1 000 µg/L	250-300 µg/L
	4 – 6 месец	700- 900 µg/L	
	7 – 12 месец	600- 800 µg/L	75-150 µg/L
	> 12 месец	500- 700 µg/L	50-100 µg/L

Сърдечна трансплантация

		C0
Иницираща :	0 – 3 месец	250-350 µg/L
Поддържаща	> 3 месец	150-250 µg/L

Коментар: Изследването с имунологични методи е обременено с непредвидима по размер метаболитна интерференция, респективно – с клинично значимо надценяване на реалните концентрации. При съмнение за фалшиво високи стойности, особено на C0 концентрации, е необходимо повторно изследване на материала със специфичен метод (LC-MS/MS) или най-малко – изследване на C2 (метаболитните концентрации са по-ниски на втория час след пореден прием). Стратегията C2 мониторинг има най-добре документирана полза при бъбречна и чернодробна трансплантация. Прицелните стойности за стандартно дозиране са подходящи при пациенти с висок риск за развитие на остра реакция на отхвърляне – орган от жив донор, високостепенна имунологична несъвместимост и др. За повечето болни щадящото нискостепенно дозиране осигурява дългосрочни предимства относно по-късно настъпила и по-слабо изявена хронична калциневринова нефропатия и инфекциозни заболявания. Не следва да се забравя, че ниското дозиране е свързано с по-голяма вероятност за настъпване на реакция за отхвърляне на трансплантата. Прилагането на стратегията C2 мониторинг позволява да се намали риска от настъпване на остра реакция на отхвърляне в ранния посттрансплантационен период и да се отдиференцират пациенти с нискостепенна и забавена резорбция на медикамента. В последните случаи се извършва разширен фармакокинетичен анализ, назначен от специалист по клинична фармакология на имunosупресивната терапия. При стабилни пациенти и след първата година от операцията се предпочита **нискостепенно дозиране (минимизация)** с проследяване и оптимизиране на C2 и C0 стойности. C2 мониторинг не може да се прилага при комбинация на циклоспорин с дилтиазем и кетоназол за минимизиране на дозата.

ТАКРОЛИМУС:

Вид трансплантация	Бъбречна	Чернодробна	Сърдечна
Иницираща:	10-15 µg/L	10-20 µg/L	15-20 µg/L
Поддържаща:	5-10 µg/L	5-10 µg/L	5-10 µg/L
Ниско дозиране:	3- 7 µg/L		

Коментар: Изследват се само базови концентрации (C₀). Прицелните стойности на стандартно дозиране (инициираща и поддържаща фаза) са подходящи при пациенти с висок риск за развитие на остра реакция на отхвърляне – орган от жив донор, високостепенна имунологична несъвместимост и др. В тези случаи се осигуряват концентрации близки до горната граница на прицелния диапазон. До третия месец след трансплантацията не трябва да се допускат стойности под 7 µg/L. При повечето болни щадящото нискостепенно дозиране (и придържане към долна граница на прицелния диапазон) осигурява дългосрочни предимства относно по-късно настъпила и по-слабо изявена хронична калциневринова нефропатия и инфекциозни усложнения. Не следва да се забравя, че ниското дозиране е свързано с по-голяма вероятност за настъпване на реакция за отхвърляне на трансплантата. Изследването с имунологични методи е обременено с непредвидима по размер метаболитна интерференция, респективно – с клинично значимо надценяване на реалните концентрации. При съмнение за фалшиво високи стойности е необходимо повторно изследване на материала със специфичен метод (LC-MS/MS).

СИРОЛИМУС И ЕВЕРОЛИМУС:

Прилагането на *mTOR* инхибитори не осигурява фармакодинамични предимства нито в комбинация, нито като заместване на други групи имunosупресори и затова използването им е рядко и със специални индикации. Те се включват при пациенти с калциневринова нефротоксичност и с цел намаляване риска от малигнени заболявания. Оптимизирането на дозовия режим изисква концентрационен контрол с прицелни стойности в диапазона 5-15 µg/L (инициираща фаза на имunosупресия) и 3-8 µg/L (поддържаща фаза на имunosупресия).

МИКОФЕНОЛОВА КИСЕЛИНА

Плазмените (серумните) концентрации на микофеноловата киселина (МФК) се изследват със следната честота:

- в ранния постоперативен период и до края на първия месец - два пъти седмично;
- до втория месец – веднъж седмично
- след втория месец изследванията се разреждат до веднъж месечно и се запазват с тази честота до шестия месец;
- след шестия месец изследването се провежда веднъж на 2-4 месеца.

Дозовият режим се оптимизира за постигане на следните прицелни стойности:

AUC ₀₋₁₂	30-60 mg*h/L
C ₀	1.3-3.5 mg/L (при комбинация с циклоспорин)
	1.7-4.0 mg/L (при комбинация с такролимус)

Коментар: Изчисляването на AUC₀₋₁₂ (площ под кривата на плазмената концентрация в равновесни условия между две последователни дози в дозов интервал от 12 ч) и привеждането на дозата за постигане на посочените прицелни стойности е по-надеждно като предиктор на ефективността и безопасността в сравнение с използване на базовите концентрации (C₀), особено при комбинация с циклоспорин. Прилага се в ранния посттрансплантационен период и до края на първата година от трансплантацията, когато MMF се комбинира с циклоспорин, такролимус или *mTOR* инхибитор. Използват се подходи за съкратено определяне на AUC₀₋₁₂, включващи най-често 3-4 плазмени проби, например C-0, C-0.5 (или C-0.66 при комбиниране с циклоспорин или *mTOR* инхибитор), C-2, и C-4, със съответни валидирани програми за изчисление. В останалите случаи се прилага едноточков C₀ мониторинг. Изчисляването на съкратена AUC₀₋₁₂ за ентérosолвентната форма на МФК се прилага по отделна индивидуално съставена програма.

Изследването се извършва в плазма или серум. Кръв за изследване се взема със затворена система, в епруветка с лилава запушалка от 2-3 mL и антикоагулант К2 ЕДТА (вакутейнер за кръвна картина),

или в епруветка (вакутейнер) за отделяне на серум с жълта запушалка; **възможно е плазмата да се отдели от епруветката за определяне на калциневринов или *mTOR* инхибитор при съвпадение на часовете за пробовземане**; проба се взема непосредствено преди поредна доза, обикновено сутрин (C0); при вземане на три проби за изчисляване на съкратена AUC₀₋₁₂ пациентът не приема храна 10 ч преди C-0 и може да се храни след вземане на C-2 проба; C-0.5 проба се взема 30 ± 5 min след пореден прием; C-0.66 проба се взема 40 ± 5 min след пореден прием; C2 проба се взема два часа ± 5 min след пореден прием; C4 проба се взема четири часа ± 10 min след пореден прием; при контролно изследване трябва да се изчакат 4-7 дни от съответна дозова промяна; при спешно изследване този период не се изчаква. Плазмата (серумът) се отделя от формените елементи до 1 час от вземането на кръвта и се изследва на същия ден или се замразява.

Интерпретацията на резултатите и оптимизирането на дозовия режим (евентуална дозова корекция) се извършва от лекуващия / консултиращия екип от високо квалифицирани и специално обучени лекари-трансплантолози. Изисква комплексен клиничен анализ и владение на клинично фармакологичните принципи и подходи за управление на имunosупресивната терапия с прилагане на специално валидирани програми за изчисляване на съкратена AUC₀₋₁₂. Внимание – програмите за пробовземане и изчисляване на съкратена AUC₀₋₁₂ се различават при деца и възрастни и в зависимост от комбинацията на МФК с друг имunosупресор. Фармакотерапевтичната консултация следва да се планира и извършва от клиничен фармаколог с опит при управление на имunosупресивната терапия.

ПРИЦЕЛНИ КОНЦЕНТРАЦИИ НА ОСНОВНИТЕ ИМУНОСУПРЕСОРИ - ОБОБЩЕНИЕ

Препарат	Фаза (време) след трансплантация	Бъбрек	Черен дроб	Сърце
Циклоспорин C0 (C2) (µg/L)	Иницираща Поддържаща Минимизация	150-250 (1200-1800) 75-150 (800-1100) 50-100 (500- 700)	150-250 (1000-1400) 100-200 (600- 900) 50-100 (500- 700)	250-350 -
Такролимус (µg/L)	Иницираща Поддържаща Минимизация	10-15 5-10 3-7	10-20 5-10 3-7	15-20 5-10 -
Сиролимус (µg/L)	Иницираща Поддържаща	5-15	-	-
Еверолимус (µg/L)	Иницираща Поддържаща	5-15 3-8	-	3-12
МФК (mg/L)	Иницираща и Поддържаща	1.3-3.5 с Циклоспорин 1.7-4.0 с Такролимус 30-60 mg*h/L (AUC)	Както при бъбрек	Както при бъбрек

Легенда:

Иницираща фаза – имunosупресия в ранния посттрансплантационен период от момента на трансплантацията до стабилизация на пациента и функцията на присадката; **Поддържаща фаза** – имunosупресия в късния посттрансплантационен период; **Минимизация** – нискостепенно дозиране за избягване усложненията на имunosупресията; **C0** – базова концентрация; **C2** - концентрация на 2 час след дозиране; **МФК** – микофенолова киселина; **AUC** – площ под кривата на концентрацията от 0 до 12 час в равновесно състояние.