



معاونت درمان

پروتکل جامع فارماکو تراپی پیوند کبد کودکان

تابستان ۱۴۰۳

نویسندگان:

دکتر سیمین دشتی خویدکی، متخصص داروسازی بالینی (فارماکوتراپی)

دکتر مرجان مقدم نیا، متخصص داروسازی بالینی (فارماکوتراپی)

دکتر حسین علی مددی، فوق تخصص بیماری های گوارش کودکان

دکتر حمید اسحاقی، فوق تخصص بیماری های عفونی کودکان

دکتر علی جعفریان، جراح و فلوشیپ هپاتوبیلیاری و پیوند کبد

دکتر بهاره یغمایی، فوق تخصص مراقبت های ویژه کودکان

دکتر علی محمد مرادی، جراح و فلوشیپ هپاتوبیلیاری و پیوند کبد

دکتر محسن نصیری طوسی، فوق تخصص بیماری های گوارش

دکتر مهدی نظری مقدم، جراح و فلوشیپ هپاتوبیلیاری و پیوند کبد

تاییدیه:

دکتر ابوالقاسمی دبیر بورده رشته فوق تخصصی خون و سرطان کودکان

دکتر معتمد جانشین دبیر بورده رشته فوق تخصصی گوارش کودکان

دکتر فرانش دبیر انجمن علمی خون و سرطان کودکان ایران

دکتر سلام زاده دبیر بورده داروسازی بالینی

دکتر نیک اقبالیان رئیس انجمن علمی پیوند اعضا ایران

دکتر فرهمند رییس انجمن علمی گوارش و کبد کودکان ایران

با همکاری:

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

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

| | |
|----|--|
| ۷ | فصل اول: پروتکل های فارماکوتراپی رژیم ایمنوساپرسیو بعد از پیوند..... |
| ۸ | مقدمه..... |
| ۸ | فاز القا یا اینداکشن..... |
| ۹ | فاز نگهدارنده..... |
| ۹ | پروتکل های رژیم ایمنوساپرشن روتین..... |
| ۱۰ | پروتکل ایمنوساپرشن بدون استفاده از اینداکشن بازلیکسیمب..... |
| ۱۱ | پروتکل ایمنوساپرشن با استفاده از اینداکشن بازلیکسیمب..... |
| ۱۵ | پروتکل ایمنوساپرشن در کودکان پیوند شده در زمینه بیماری های اتوایمیون (AIH و PSC/ASC)..... |
| ۱۸ | پروتکل ایمنوساپرشن رنال اسپیرینگ..... |
| ۲۰ | پروتکل استفاده از مهار کننده های mTOR..... |
| ۲۰ | پروتکل افزودن مهار کننده mTOR به CNI..... |
| ۲۰ | پروتکل تبدیل CNI به مهار کننده mTOR..... |
| ۲۰ | پیوند کبد در کودکان با بدخیمی زمینه ای..... |
| ۲۳ | فصل دوم: پروتکل های درمان رد پیوند..... |
| ۲۴ | درمان رد پیوند حاد وابسته به سلول..... |
| ۲۶ | درمان رد پیوند مزمن..... |
| ۲۶ | درمان رد حاد وابسته به آنتی بادی..... |
| ۲۸ | پروتکل انجام پلاسمافرز..... |
| ۳۱ | فصل سوم: مدیریت و پیشگیری از وقایع ترومبوتیک..... |
| ۳۲ | پیشگیری از وقایع ترومبوتیک در کودکان پس از پیوند کبد..... |
| ۳۷ | عوارض عروقی اولیه..... |
| ۳۷ | ترومبوز شریان هپاتیک..... |
| ۳۸ | ترومبوز ورید پورت..... |
| ۴۰ | فصل چهارم: پیشگیری و درمان عفونت ها پس از پیوند..... |
| ۴۱ | عفونت های ویروسی..... |
| ۴۱ | پیشگیری و درمان عفونت سایتومگالوویروس..... |

| | |
|-----|--|
| ۴۷ | پیشگیری و درمان عفونت ناشی از ویروس اپشتین بار..... |
| ۴۹ | پیشگیری و درمان عفونت هرپس سیمپلکس..... |
| ۵۲ | پیشگیری و درمان عفونت واریسلایزوتر و هرپس زوتر..... |
| ۵۶ | عفونت هیپاتیت ب..... |
| ۵۹ | پیشگیری و درمان عفونت آنفلوانزا..... |
| ۶۲ | پیشگیری و درمان عفونت کووید-۱۹..... |
| ۶۳ | عفونت های قارچی..... |
| ۶۳ | پیشگیری و درمان عفونت کاندیدا مهاجم..... |
| ۶۶ | پیشگیری و درمان عفونت آسپرژیلوس مهاجم..... |
| ۷۰ | پیشگیری و درمان عفونت پنوموسیستیس جیرووسی یا پنوموسیستیس کارینی..... |
| ۷۳ | عفونت های باکتریایی..... |
| ۷۳ | پیشگیری از عفونت های محل جراحی..... |
| ۷۷ | عفونت سل..... |
| ۸۴ | فصل پنجم: واکسیناسیون |
| ۸۷ | واکسن پنتاوالان..... |
| ۸۷ | واکسن سه گانه اطفال..... |
| ۸۸ | واکسن هیپاتیت ب..... |
| ۸۸ | واکسن آنفلوانزا..... |
| ۸۹ | واکسن پاپیلوما ویروس انسانی..... |
| ۸۹ | واکسن پنموکوک..... |
| ۹۲ | واکسن ب.ث.ژ..... |
| ۹۳ | واکسن سرخک، سرخجه و اوریون..... |
| ۹۳ | واکسن فلج اطفال..... |
| ۹۴ | واکسن آبله مرغان..... |
| ۹۹ | تداخلات واکسن ها و داروهای مهم مورد استفاده پس از پیوند..... |
| ۱۰۱ | فصل ششم: مدیریت مشکلات و عوارض پس از پیوند |
| ۱۰۲ | عود هیپاتیت اتوایمیون..... |
| ۱۰۳ | هیپاتیت اتوایمیون De novo..... |
| ۱۰۳ | درمان اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند کودکان..... |
| ۱۰۶ | تشنج..... |

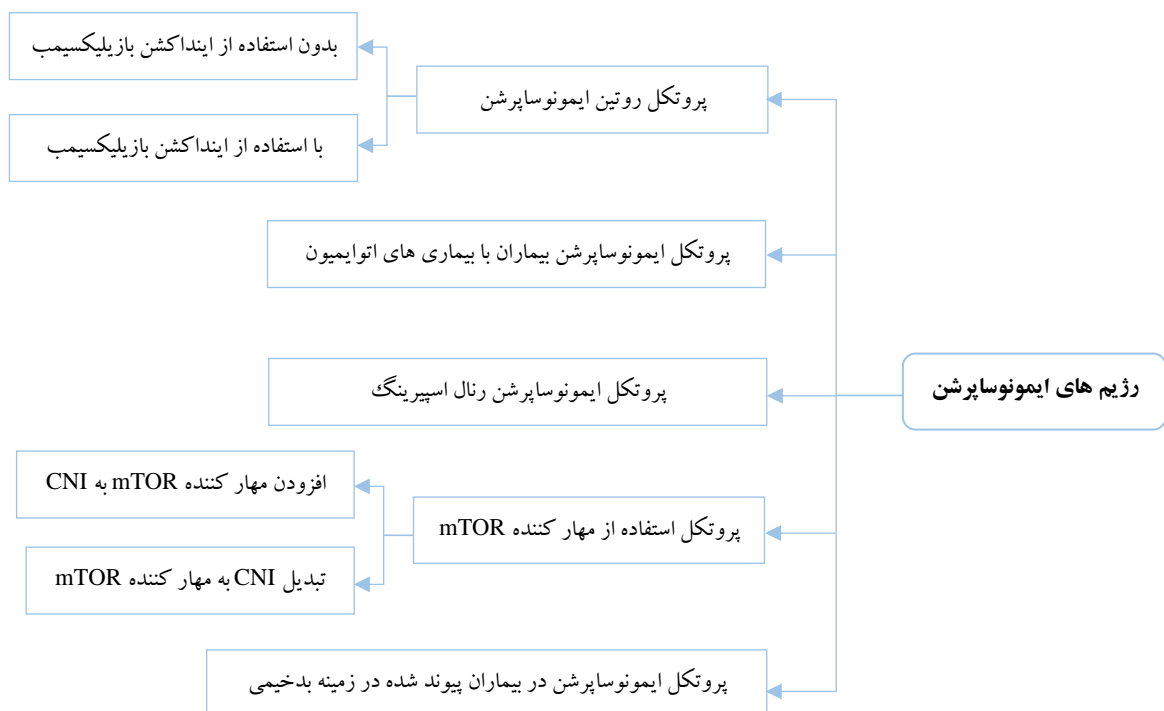
| | |
|-----|--|
| ۱۰۹ | اختلال در رشد و بلوغ..... |
| ۱۰۹ | عوارض متابولیک..... |
| ۱۱۱ | پیشگیری از زخم های گوارشی..... |
| ۱۱۲ | مدیریت اختلالات آب و الکترولیت در روزهای اول بعد پیوند کبد کودکان..... |
| ۱۱۳ | سلامت استخوان..... |
| ۱۱۳ | مشکلات خونی بعد از پیوند..... |
| ۱۱۸ | فصل هفتم: ملاحظات تغذیه ای در کودکان قبل و بعد از پیوند..... |
| ۱۱۹ | تغذیه در کودکان با نارسایی کبدی پیش از پیوند..... |
| ۱۲۴ | تغذیه در کودکان پس از پیوند کبد..... |
| ۱۲۶ | فصل هشتم: شرح کامل داروهای مورد استفاده پس از پیوند..... |
| ۱۲۷ | تاکرولیموس..... |
| ۱۲۸ | سیکلو اسپورین..... |
| ۱۳۶ | سیرولیموس..... |
| ۱۳۷ | اورلیموس..... |
| ۱۳۹ | مایکوفنولات..... |
| ۱۴۰ | آزاتیوپرین..... |
| ۱۴۳ | کورتیکواستروئید ها..... |
| ۱۴۴ | ریتوکسیمب..... |
| ۱۴۶ | ایمونو گلوبولین وریدی..... |
| ۱۴۷ | بورترومیب..... |
| ۱۴۹ | تایمو گلوبولین..... |
| ۱۵۱ | کو تریمو کسازول..... |
| ۱۵۲ | گانسیکلوویر..... |
| ۱۵۳ | وال گانسیکلوویر..... |
| ۱۵۴ | آسیکلوویر..... |
| ۱۵۵ | وال آسیکلوویر..... |
| ۱۵۶ | فلو کونازول..... |
| ۱۵۷ | وریکونازول..... |
| ۱۵۹ | پوساکونازول..... |
| ۱۶۰ | آمفو تریسین بی..... |

| | |
|-----|--|
| ۱۶۲ |کسپوفانترین |
| ۱۶۳ |فصل نهم: نحوه تجویز فرآورده های جامد خوراکی و تهیه سوسپانسیون های موقتی |
| ۱۷۳ |فصل دهم: چک لیست آزمایشات پایش و داروهای مصرفی |
| ۱۷۸ |منابع |

فصل اول: پروتکل های فارماکو تراپی رژیم ایمونوساپرسیو بعد از پیوند کبد کودکان

پروتکل هایی که در این فصل ارائه می گردند، در الگوریتم های شماره ۲ تا ۷ ارائه شده اند.

الگوریتم شماره ۱- فهرست پروتکل های فارماکو تراپی رژیم ایمونوساپرسیو بعد از پیوند کبد کودکان



مقدمه:

پیوند کبد درمان انتخابی بیماری پیشرفته کبدی (ESLD¹) در بزرگسالان و کودکان می باشد. پیشرفت های حاصل شده در مراقبت های قبل از عمل، انتخاب بیماران، تکنیک های جراحی و بیهوشی، مراقبت های ویژه، رژیم های دارویی و سرکوب کننده های ایمنی پس از پیوند منجر به پیشرفت پی آمدهای پیوند کبد در کودکان شده است. برخلاف بزرگسالان، پیوند کبد در کودکان درمان کننده می باشد و عود علت زمینه ای ناشایع است (۱). کودکان در شرایط مختلفی ممکن است کاندید دریافت پیوند کبد شوند. این شرایط به اختلالات کلتستاتیک، بیماری های متابولیک کبدی ایجاد کننده سیروز، بیماری های متابولیک کبدی بدون ایجاد سیروز، نارسایی حاد کبدی، هپاتیت حاد و مزمن و تومورها طبقه بندی می گردند. آترزی صفراوی اصلی ترین علت پیوند کبد کودکان در جهان محسوب می گردد (۲). در ایران نیز آترزی صفراوی مهم ترین علت پیوند کبد در کودکان می باشد. پس از آن بیماری ویلسون، کلتستاز داخل کبدی پیشرونده فامیلیال، سیروز کبدی کریپتوزنیک، تیروزینمی، هپاتیت اتوایمیون و سندروم کلیگر-نچار^۲ در رتبه های بعدی می باشند (۳). استفاده از یک رژیم ایمنوساپرشن موثر و ایمن پس از پیوند به منظور بقای بیمار و عضو پیوندی ضروری است. رژیم های ایمنوساپرسیو بعد از پیوند در مراکز درمانی مختلف جهان تنوع زیادی دارند و به طور کلی شامل دو فاز induction یا القاء و فاز maintenance یا نگهدارنده است.

فاز القا یا اینداکشن

● کورتیکواستروئیدها: پایه اصلی درمان اینداکشن محسوب می شوند. کورتیکواستروئیدها با دوز بالا پس از پیوند شروع شده و طی هفته ها دوز آنها کم شده و معمولاً طی ۳ تا ۶ ماه قطع می شوند (۴). استفاده از کورتیکواستروئیدها با عوارضی همراه است. مطابق مطالعات استفاده از کورتیکواستروئید به صورت کوتاه مدت در مقایسه با مصرف طولانی مدت در کودکان پس از پیوند کبد منجر به افزایش ریسک رد پیوند حاد نشده است (۵)، بنابراین بسیاری از مراکز از کورتیکواستروئیدها به صورت کوتاه مدت استفاده می کنند و پس از گذشت ۳ تا ۶ ماه آن را قطع می کنند. در بیماران پیوند شده در زمینه هپاتیت اتوایمیون قطع کورتیکواستروئید یکی از ریسک فاکتورهای عود هپاتیت اتوایمیون پس از پیوند کبد در این بیماران است. بنابراین توصیه هایی مبنی بر ادامه دادن کورتیکواستروئید با دوز پایین در این بیماران وجود دارد (۶). علاوه بر اینداکشن، این دسته دارویی در درمان رد پیوند حاد و در بعضی از موارد رد پیوند مزمن نیز به کار می روند (۴).

● تایموگلوبولین: این دارو یک آنتی بادی پلی کلونال تخلیه کننده سلول های T است. در اکثر مراکز دنیا تایموگلوبولین به علت عوارض بسیار زیاد و عدم اطمینان از اثربخشی در پروتکل های روتین پیوند کبد کودکان مورد استفاده قرار نمی گیرد و کاربرد آن محدود به درمان رد پیوند مقاوم به استروئید، برخی موارد رد پیوند مزمن و پروتکل های رنال اسپیرینگ (زمانی که به داروی بازبلیکسیمب دسترسی نداریم) است (۲).

¹ End stage liver disease
² Crigler-Najjar

● بازلیکسیمب: یک آنتی بادی منوکلونال و آنتاگونیست گیرنده های اینترلوکین ۲ است که از پاسخ سلول های T به اینترلوکین های ۲ در گردش جلوگیری می کند. این دارو در بسیاری از مراکز دنیا در رژیم اینداکشن مورد استفاده قرار می گیرد. مطابق یک متآنالیز استفاده از آنتاگونیست های اینترلوکین ۲ در کودکانی که پیوند کبد دریافت کرده اند منجر به کاهش معنادار رد پیوند حاد می گردد بدون اینکه ریسک عوارض خطرناک افزایش یابد. استفاده از بازلیکسیمب امکان کاهش دوز سایر داروهای ایمونوساپرسیو نظیر کورتیکواستروئیدها و مهارکننده های کلسی نورین را فراهم می کند و بنابراین منجر به کاهش عوارض ناشی از این دو دسته دارویی می گردد (۷). این دارو در زمان تدوین این کتاب در بازار دارویی ایران موجود نبود.

فاز نگهدارنده

● مهارکننده های کلسی نورین (CNIs): CNI انتخابی در کودکان تاکرولیموس می باشد. تاکرولیموس اصلی ترین دارو در رژیم ایمونوساپرشن نگهدارنده در کودکان پس از پیوند کبد است. در مطالعات مختلف تاکرولیموس در مقایسه با سیکلوسپورین موثرتر بوده و عارضه جانبی کمتری داشته است. در صورتی که به علت بروز عوارض جانبی مختص تاکرولیموس قادر به استفاده از این دارو نباشیم، می توان از سیکلوسپورین به عنوان گزینه جایگزین استفاده کرد (۱). در مقایسه با بزرگسالان، کودکان به دوزهای بیشتری از تاکرولیموس بر اساس کیلوگرم از وزن بدن خود نیاز دارند. طی روزهای پس از پیوند فیزیولوژی بدن کودک و فارماکوکینتیک دارو تغییر می کند و دوزهای مورد نیاز برای رسیدن به سطوح خونی مشخص، ممکن است با گذشت زمان تغییر کند (۸).

● آنتی متابولیت ها: آزاتیوپرین و مایکوفنولات در این دسته قرار می گیرند که مایکوفنولات به علت قدرت بیشتر در مقایسه با آزاتیوپرین در بیماران پیوندی بیشتر استفاده می شود. این دسته دارویی در پروتکل های رنال اسپیرینگ، پروتکل های پیوند در زمینه بیماری های اتوایمیون و همچنین به منظور تقویت رژیم ایمونوساپرشن در مواردی که بیمار دچار ریجکشن می شود، مورد استفاده قرار می گیرد.

● مهارکننده های mTOR^۴: به علت کمبود مطالعات در مورد به کارگیری مهارکننده های mTOR در رژیم روتین نگهدارنده کودکان پس از پیوند کبد و نگرانی در خصوص عوارض جانبی این دسته، در حال حاضر استفاده از این داروها در رژیم نگهدارنده بدون داشتن اندیکاسیون، به صورت روتین توصیه نمی شود. در یک مطالعه در سال ۲۰۱۷، طی ۱ تا ۶ ماه اول پس از پیوند کبد در ۵۶ کودک، اورولیموس به رژیم نگهدارنده بیماران اضافه شد و دوز تاکرولیموس بیماران برای دستیابی به سطوح خونی پایین تر از هدف، تنظیم شد. با وجود بهبود در عملکرد کلیوی و میزان ریجکشن قابل قبول، عوارض جانبی در ۱۰۰ درصد بیماران گزارش شد که ۷۶٪ درصد آنها، عوارض جانبی جدی محسوب می شدند (۹). از طرفی دیگر، مطالعات گذشته نگر، کیس سری و کیس ریپورت های مختلف اثرات مفید این داروها را در درمان رد مزمن پیوند، رد حاد پیوند مقاوم به استروئید، نفروتوکسیسیته پیشرونده ناشی از CNI، عوارض غیر قابل تحمل با CNI و سابقه بدخیمی یا بدخیمی های ایجاد شده پس از پیوند نظیر PTLD گزارش کرده اند (۹-۱۵) و ممکن است این دسته دارویی در این شرایط به کار گرفته شوند.

پروتکل های رژیم ایمونوساپرشن روتین

^۳ Calcineurin inhibitors
^۴ Mammalian target of rapamycin

برای اکثر بیماران از رژیم های ایمونوساپرسیو روتین استفاده می شود. بیمارانی که در زمینه بیماری های اتوایمیون پیوند نشده اند، بیمارانی که اندیکاسیون دریافت رژیم های رنال اسپیرینگ را ندارند و بیمارانی که پیوند مجدد نیستند، کاندید دریافت پروتکل های روتین ایمونوساپرشن می شوند. در زمان تدوین این مجموعه داروی بازلیکسیمب در بازار دارویی ایران موجود نیست، ولی با توجه به اثرات چشمگیر این دارو در کاهش ریسک ریجکشن در کودکان پس از پیوند کبد (۷) و احتمال ورود یا تولید این دارو در کشور طی سال های آتی، پروتکل اینداکشن روتین با در نظر گرفتن عدم وجود و وجود این دارو در دو پروتکل مجزا تدوین و طراحی شده است. توجه شود که این پروتکل ها یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند تفاوت هایی در این زمینه ممکن است داشته باشد.

پروتکل ایمونوساپرشن بدون استفاده از اینداکشن بازلیکسیمب

پروتکل رژیم ایمونوساپرشن بدون استفاده از اینداکشن بازلیکسیمب در الگوریتم شماره ۲ ارائه شده است.

-روز جراحی

- متیل پردنیزولون به صورت وریدی با دوز 20 mg/kg (ماکزیمم 500 میلی گرم) قبل از برقراری پرفیوژن در زمان کلامپ اف تجویز شود.

- روز اول بعد از پیوند

- متیل پردنیزولون وریدی با دوز $20-10\text{ mg/kg}$ (ماکزیمم 500 میلی گرم) 24 ساعت پس از دوز قبلی تجویز شود.
- تاکرولیموس خوراکی با دوز $1,0-0,05\text{ mg/kg/dose}$ دو بار در روز شروع شود.

- روز دوم بعد از پیوند

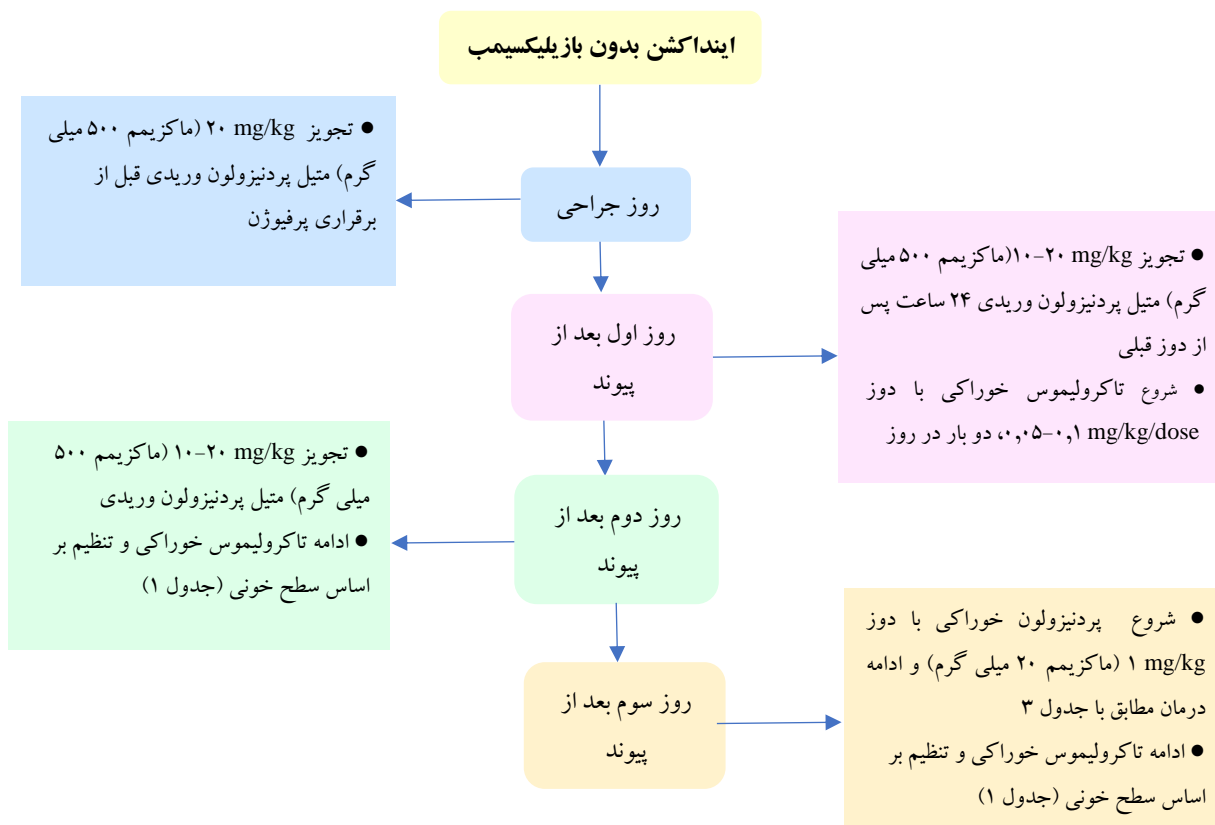
- متیل پردنیزولون وریدی با دوز $20-10\text{ mg/kg}$ (ماکزیمم 500 میلی گرم) تجویز شود.
- تاکرولیموس خوراکی ادامه داده شود و دوز آن بر اساس سطح خونی (جدول ۱) تنظیم شود.

- روز سوم بعد از پیوند

- متیل پردنیزولون وریدی قطع شود و پردنیزولون خوراکی با دوز 1 mg/kg (ماکزیمم 20 میلی گرم) برای بیمار شروع گردد. دوز پردنیزولون مطابق با جدول ۳ ادامه داده شود.
- تاکرولیموس خوراکی ادامه داده شود و دوز آن بر اساس سطح خونی (جدول ۱) تنظیم شود.

CNI انتخابی در کودکان تاکرولیموس می باشد. چنانچه به علت بروز عوارض جانبی مختص تاکرولیموس قادر به استفاده از این دارو نباشیم، می توان از سیکلوسپورین با دوز $5-10\text{ mg/kg/day}$ منقسم در دو دوز به عنوان جایگزین استفاده کرد. به علت ریسک بالاتر ریجکشن با سیکلوسپورین، بر مبنای مطالعات قدیمی تر از مایکوفنولات موفتیل ($15-10\text{ mg/kg}$ دو بار در روز) یا مایکوفنولات سدیم ($10-6,5\text{ mg/kg}$ دو بار در روز) یا آزاتیوپرین ($2-1\text{ mg/kg/day}$ در مواردی که بیمار قادر به تحمل مایکوفنولات نباشد)، حداقل به مدت سه ماه در کنار سیکلوسپورین استفاده شود. تنظیم دوز سیکلوسپورین بر اساس سطح خونی (جدول شماره ۲) در زمان های مختلف پس از پیوند صورت گیرد. در پروتکل های اینداکشن با بازلیکسیمب، به علت تاثیر این دارو در کاهش ریسک ریجکشن، استفاده از داروهای آنتی متابولیت در کنار سیکلوسپورین ضرورتی ندارد.

الگوریتم شماره ۲- پروتکل ایمونوساپرنش بدون استفاده از اینداکشن بازلیکسیمب



پروتکل ایمونوساپرنش با استفاده از اینداکشن بازلیکسیمب

پروتکل رژیم ایمونوساپرنش با استفاده از اینداکشن بازلیکسیمب در الگوریتم شماره ۳ ارائه شده است.

- روز جراحی

- متیل پردنیزولون به صورت وریدی با دوز ۱۰ mg/kg (ماکزیمم ۵۰۰ میلی گرم) قبل از برقراری پرفیوژن در زمان کلامپ اف تجویز شود.
- بازلیکسیمب با دوز ۱۰ میلی گرم در کودکان زیر ۳۵ کیلوگرم و با دوز ۲۰ میلی گرم در کودکان بالای ۳۵ کیلوگرم به صورت وریدی طی ۶-۸ ساعت پس از ریپرفیوژن تجویز گردد.

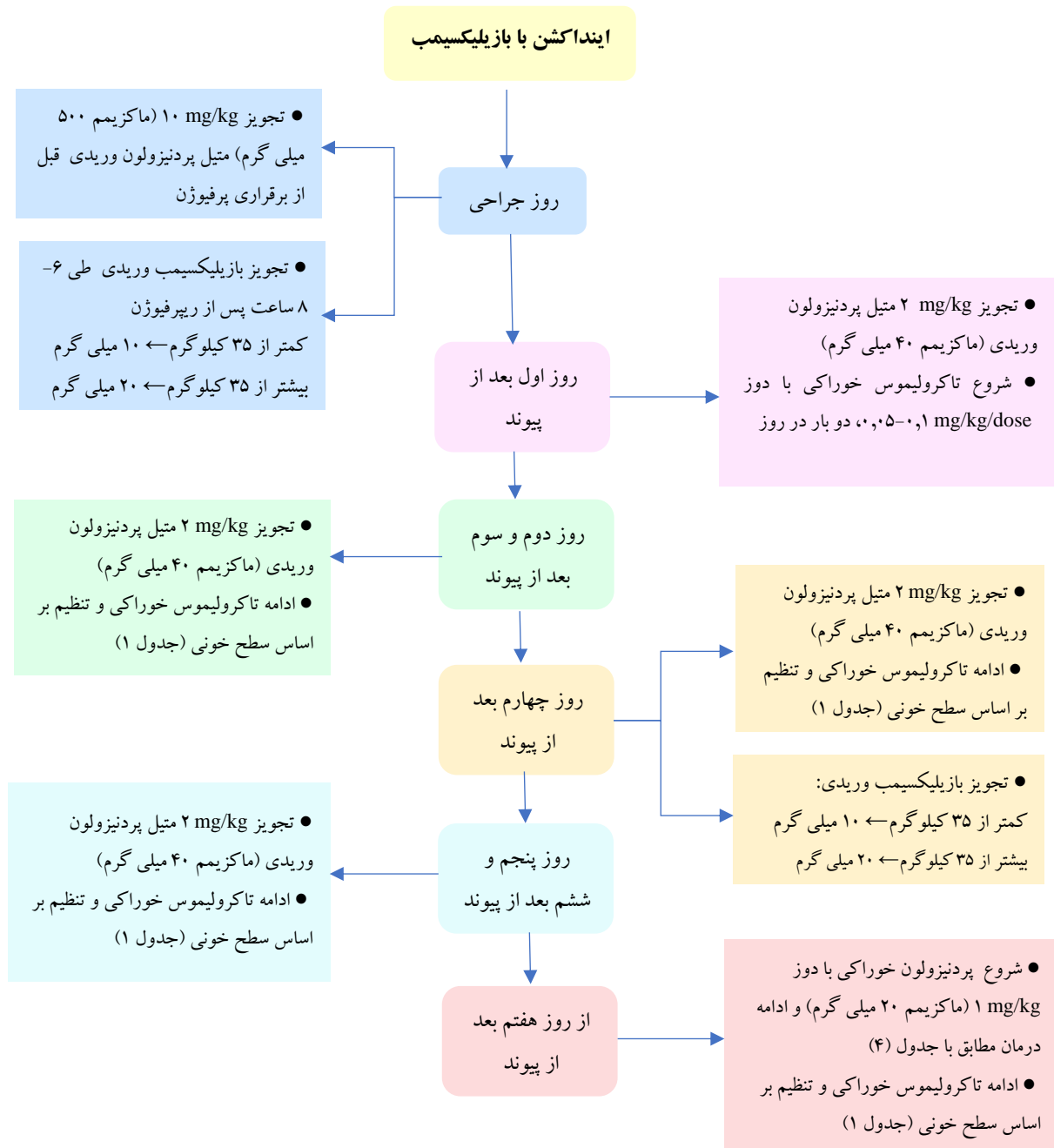
- روز اول بعد از پیوند

- متیل پردنیزولون وریدی با دوز ۲ mg/kg (ماکزیمم ۴۰ میلی گرم) ۲۴ ساعت پس از دوز قبلی تجویز شود.
- تاکرولیموس خوراکی با دوز ۰,۱-۰,۰۵ mg/kg/dose دو بار در روز شروع شود

- روز دوم و سوم بعد از پیوند

- متیل پردنیزولون وریدی با دوز ۲ mg/kg (ماکزیمم ۴۰ میلی گرم) تجویز شود.
- تاکرولیموس خوراکی ادامه داده شود و دوز آن بر اساس سطح خونی (جدول ۱) تنظیم شود.

الگوریتم شماره ۳- پروتکل ایمونوساپرش با استفاده از اینداکشن بازلیکسیمب



- روز چهارم بعد از پیوند

- متیل پردنیزولون وریدی با دوز ۲ mg/kg (ماکزیمم ۴۰ میلی گرم) تجویز شود.

- تاکرولیموس خوراکی ادامه داده شود و دوز آن بر اساس سطح خونی (جدول ۱) تنظیم شود.
- بازلیکسیمب با دوز ۱۰ میلی گرم در کودکان زیر ۳۵ کیلوگرم و با دوز ۲۰ میلی گرم در کودکان بالای ۳۵ کیلوگرم به صورت وریدی تجویز گردد.

- روز پنجم و ششم بعد از پیوند

- متیل پردنیزولون وریدی با دوز ۲ mg/kg (ماکزیمم ۴۰ میلی گرم) تجویز شود.
- تاکرولیموس خوراکی ادامه داده شود و دوز آن بر اساس سطح خونی (جدول ۱) تنظیم شود.

- روز هفتم بعد از پیوند

- متیل پردنیزولون قطع شود و پردنیزولون خوراکی با دوز ۱ mg/kg (ماکزیمم ۲۰ میلی گرم) برای بیمار شروع گردد. دوز پردنیزولون مطابق با جدول ۴ ادامه داده شود.
- تاکرولیموس خوراکی ادامه داده شود و دوز آن بر اساس سطح خونی (جدول ۱) تنظیم شود.

| جدول شماره ۱- سطح خونی تراف هدف تاکرولیموس | |
|--|----------------------|
| سطح تراف هدف تاکرولیموس (ng/ml) | بازه زمانی بعد پیوند |
| ۱۲-۱۵ | هفته اول و دوم |
| ۱۰-۱۲ | هفته سوم و چهارم |
| ۸-۱۰ | ماه دوم و سوم |
| ۶-۸ | ماه چهارم تا دوازدهم |
| ۴-۶ | پس از یک سال |

| جدول شماره ۲- سطح خونی تراف هدف سیکلوسپورین | | |
|--|--|----------------------|
| سطح تراف هدف سیکلوسپورین (ng/ml) در صورت استفاده از اینداکشن با آنتی بادی ها | سطح تراف هدف سیکلوسپورین (ng/ml) در صورت عدم استفاده از اینداکشن با آنتی بادی ها | بازه زمانی بعد پیوند |
| ۱۵۰-۲۵۰ | ۲۵۰-۳۰۰ | ماه اول |
| ۱۲۰-۲۰۰ | ۱۵۰-۲۵۰ | ماه دوم الی ششم |
| ۱۰۰-۱۲۰ | ۱۵۰-۲۰۰ | ماه هفتم الی دوازدهم |
| ۸۰-۱۰۰ | ۱۰۰-۱۵۰ | پس از یک سال |

پردنیزولون مطابق جدول شماره ۳ در بیمارانی که بازلیکسیمب دریافت نکرده اند و مطابق جدول ۴ در بیمارانی که بازلیکسیمب دریافت کرده اند، ادامه داده شود. در صورت عدم وقوع ريجكشن و عدم وجود ساير انديكاسيون ها براي ادامه كورتيكواستروئيد، پردنيزولون بیمار در پايان ماه ششم قطع گردد و تاكروليموس به تنهائي ادامه يابد.

| جدول شماره ۳- دوز بندی و تیبیر کورتیکواستروئید در پروتکل های فاقد بازلیکسیمب | |
|---|------------------------|
| تجویز ۲۰ mg/kg متیل پردنیزولون وریدی قبل از برقراری پرفیوژن (ماکزیمم ۵۰۰ میلی گرم) | روز جراحی |
| تجویز ۱۰-۲۰ mg/kg متیل پردنیزولون وریدی (ماکزیمم ۵۰۰ میلی گرم) | روز اول و دوم |
| شروع پردنیزولون خوراکی با دوز ۱ mg/kg روزانه (ماکزیمم ۲۰ میلی گرم) | روز سوم الی دهم |
| ادامه پردنیزولون با دوز ۰,۷۵ mg/kg روزانه | روز یازدهم الی بیستم |
| ادامه پردنیزولون با دوز ۰,۵ mg/kg روزانه | روز بیست یکم الی سی ام |
| ادامه پردنیزولون با دوز ۰,۲۵ mg/kg روزانه | ماه دوم و سوم |
| ادامه پردنیزولون با دوز ۰,۲۵ mg/kg یک روز در میان | ماه چهارم و پنجم |
| ادامه پردنیزولون با دوز ۰,۱۲۵ mg/kg یک روز در میان | ماه ششم |
| در صورت عدم وقوع ريجكشن و عدم وجود ساير انديكاسيون ها براي ادامه كورتيكواستروئيد، پردنيزولون بیمار در پايان ماه ششم قطع گردد. | پس از ماه ششم |

| جدول شماره ۴- دوز بندی و تیبیر کورتیکواستروئید در پروتکل های حاوی بازلیکسیمب | |
|--|------------------------|
| تجویز ۱۰ mg/kg متیل پردنیزولون وریدی قبل از برقراری پرفیوژن (ماکزیمم ۵۰۰ میلی گرم) | روز جراحی |
| تجویز ۲ mg/kg متیل پردنیزولون وریدی (ماکزیمم ۴۰ میلی گرم) | روز اول الی ششم |
| شروع پردنیزولون خوراکی با دوز ۱ mg/kg روزانه (ماکزیمم ۲۰ میلی گرم) | روز هفتم الی دهم |
| ادامه پردنیزولون با دوز ۰,۷۵ mg/kg روزانه | روز یازدهم الی بیستم |
| ادامه پردنیزولون با دوز ۰,۵ mg/kg روزانه | روز بیست یکم الی سی ام |
| ادامه پردنیزولون با دوز ۰,۲۵ mg/kg روزانه | ماه دوم و سوم |
| ادامه پردنیزولون با دوز ۰,۲۵ mg/kg یک روز در میان | ماه چهارم و پنجم |

| | |
|---------------|--|
| ماه ششم | ادامه پردنیزولون با دوز ۰,۱۲۵ mg/kg یک روز در میان |
| پس از ماه ششم | در صورت عدم وقوع ریجکشن وعدم وجود سایر اندیکاسیون ها برای ادامه کورتیکواستروئید، پردنیزولون بیمار در پایان ماه ششم قطع گردد. |

پروتکل ایمونوساپرن در کودکان پیوند شده در زمینه بیماری های اتوایمیون (PSC/ASC و AIH)

در کودکان و نوجوانان در مقایسه با بزرگسالان، هپاتیت اتوایمیون به صورت حادتر و تهاجمی تر بروز می کند. بر اساس نوع آنتی بادی های دیتکت شده در زمان تشخیص، هپاتیت اتوایمیون به دو نوع تقسیم می شود: AIH^{۱-۵} و AIH-2. اگرچه AIH-1 هم کودکان و هم بزرگسالان را درگیر می کند، ولی AIH-2 بیشتر در کودکان بروز می کند. شدت بیماری در هر دو تایپ مشابه است. بیماران AIH-2 به میزان بیشتری با نمود نارسایی حاد کبدی مراجعه می کنند. در مقابل، در بیوپسی اولیه در بیماران AIH-1 سیروز شایعتر است که نشان دهنده سیر مزمن بیماری است (۶).

کلانزیت اسکروزان (SC^۶) در کودکان اغلب با ویژگی های اتوایمیون مانند بالا بودن تیترا ANA^۷ و یا SMA^۸، بالا بودن IgG و شواهد هپاتیت در هیستولوژی همراه است که این شرایط به صورت دقیق تر ASC^۹ نامیده می شود (۶).

کودکانی که در زمینه هپاتیت اتوایمیون پیوند شده اند در مقایسه با سایر اندیکاسیون ها، ریسک بروز رد پیوند حاد تاخیری بالاتری در آنان گزارش شده است، اگرچه میزان بقای بیمار و گرافت یکسان بوده است (۱۶). بنابراین اکثر مراکز پیوند کبد کودکان برای این بیماران در پروتکل خود از یک آنتی متابولیت در کنار CNI بهره می گیرند (۱۷). از طرفی دیگر قطع کورتیکواستروئید یکی از ریسک فاکتورهای بروز عود هپاتیت اتوایمیون پس از پیوند کبد در این بیماران است. بنابراین توصیه هایی مبنی بر ادامه دادن کورتیکواستروئید با دوز پایین در این بیماران وجود دارد (۴، ۶).

پروتکل مطرح شده برای این قسمت یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند تفاوت هایی در این زمینه ممکن است داشته باشد (الگوریتم شماره ۴):

رژیم اینداکشن:

در این بیماران نیز می توان مشابه با سایر بیماران از اینداکشن کورتیکواستروئید با یا بدون بازلیکسیمب استفاده کرد. در صورت اتخاذ هر کدام از این دو روش، دوز کورتیکواستروئید و بازلیکسیمب مطابق پروتکل روتین (الگوریتم شماره ۲ و ۳) برای بیمار در نظر گرفته شود.

رژیم نگهدارنده:

رژیم نگهدارنده این بیماران شامل استفاده از کورتیکواستروئید، CNI و یک داروی آنتی متابولیت است.

Autoimmune hepatitis^۵
Sclerosing cholangitis^۶
Smooth muscle antibody^۷
Antinuclear antibody^۸
Autoimmune sclerosing cholangitis^۹

- کورتیکواستروئید: براساس اینکه بیمار بازلیکسیمب گرفته باشد یا خیر، مطابق با جدول تیپر کورتیکواستروئید (جدول شماره ۳ و ۴) برای بیمار تا انتهای ماه سوم تجویز شود. از ماه چهارم به بعد پردنیزولون با دوز ۵-۲,۵ میلی گرم روزانه ادامه یابد (جدول شماره ۵).

-آنتی متابولیت: در این بیماران به محض PO شدن، مایکوفنولات موفتیل با دوز ۱۵-۱۰ mg/kg دو بار در روز یا مایکوفنولات سدیم با دوز ۱۰-۶,۵ mg/kg دو بار در روز شروع شود. در صورت عدم تحمل یا منع مایکوفنولات، آزاتیوپرین به عنوان یک گزینه جانبی مطرح است. در صورت امکان چک فعالیت آنزیم^{۱۰} TPMT و مناسب بودن عملکرد آن، دارو با دوز mg/kg/day ۱-۲ شروع گردد ولی در صورت عدم امکان سنجش فعالیت این آنزیم، آزاتیوپرین با دوز ۰,۵ mg/kg/day شروع شود و با چک CBC^{۱۱} بیمار، دارو به آهستگی افزایش دوز داده شود.

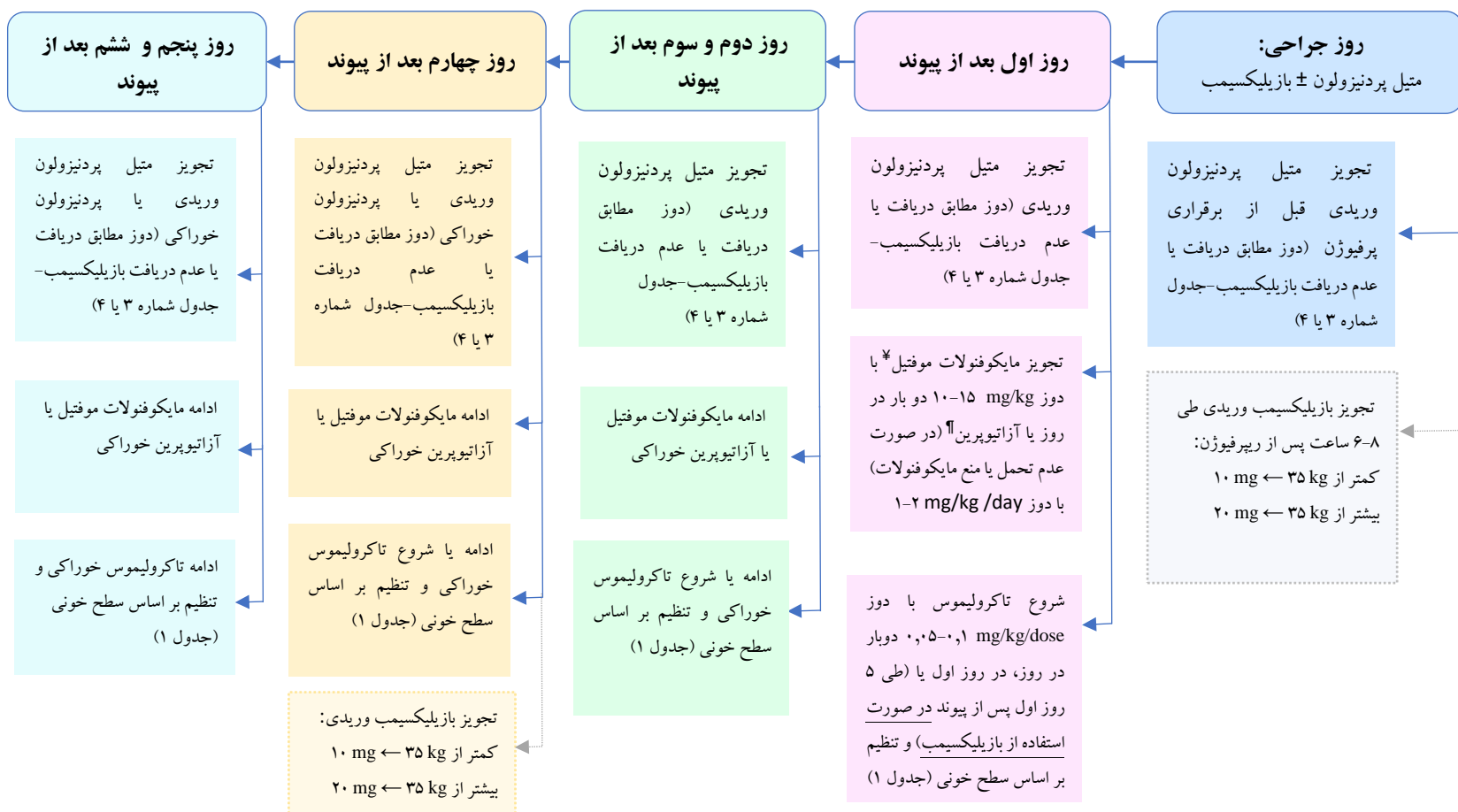
- تاکرولیموس با دوز ۱,۰-۰,۵ mg/kg/dose دوبار در روز، در روز اول بعد از پیوند یا در صورت استفاده از بازلیکسیمب طی ۵ روز اول پس از پیوند شروع گردد و پس از آن بر اساس سطوح خونی تنظیم دوز گردد (جدول ۱). در صورتی که بیمار به علت بروز عوارض جانبی مختص تاکرولیموس قادر به استفاده از این دارو نباشد، می توان از سیکلوسپورین (با دوز ۱۰-۵ mg/kg/day منقسم در دو دوز) به عنوان گزینه جایگزین استفاده کرد.

- در بیماران PSC/ASC در کنار رژیم ایمونوساپرشن، می توان از اروسودزوکسی کولیک اسید با دوز ۱۵ mg/kg/day در دو تا سه دوز منقسم استفاده کرد.

| جدول شماره ۵- تیپر کورتیکواستروئید در بیماران پیوند شده در زمینه بیماری های اتوایمیون | |
|---|--|
| سه ماه اول پس از پیوند | براساس اینکه بیمار بازلیکسیمب گرفته باشد یا خیر، مطابق با جداول ۳ یا ۴، تیپر کورتیکواستروئید برای بیمار تا انتهای ماه سوم تجویز شود. |
| ماه چهارم به بعد | پردنیزولون با دوز ۵-۲,۵ میلی گرم روزانه ادامه یابد. |

^{۱۰} Thiopurine methyltransferase
^{۱۱} Complete blood count

الگوریتم شماره ۴- پروتکل ایمونوساپرشن در کودکان پیوند شده در زمینه بیماری های اتوایمیون (AIH و PSC/ASC)



*در صورت استفاده از مایکوفنولات سدیم دوز آن به صورت ۱۰-۱۵ mg/kg دو بار در روز خواهد بود.

^ادر صورت عدم دسترسی به انجام تست های آنزیمی، با دوز ۰,۵ mg/kg/day شروع شود و با چک CBC بیمار به آهستگی افزایش دوز داده شود.

■ در بیماران PSC/ASC در کنار رژیم ایمونوساپرشن، می توان از اروسودوکسی کولیک اسید با دوز ۱۵ mg/kg/day استفاده کرد.

پروتکل ایمونوساپرشن رنال اسپیرینگ

در پروتکل رنال اسپیرینگ با اضافه کردن داروهای ایمونوساپرسیو دیگر به رژیم بیمار، سطح تراف CNI پایین تر از سطوح هدف معمول در نظر گرفته می شود و بدین ترتیب انتظار می رود سمیت کلیوی ناشی از CNI بدون افزایش ریسک ریجکشن، کاهش یابد. پروتکل مطرح شده در این بخش یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند تفاوت هایی در این زمینه ممکن است داشته باشد (مراجعه به الگوریتم شماره ۵):

رژیم اینداکشن: در این بیماران برای رژیم اینداکشن از کورتیکواستروئید (جدول شماره ۴) در کنار بازیلیکسیمب استفاده می شود.

با توجه به عدم دسترسی به بازیلیکسیمب در کشور در زمان نگارش این کتاب، می توان از تایموگلوبولین در کنار کورتیکواستروئید (جدول شماره ۳) به عنوان گزینه جانبی استفاده کرد. انفوزیون تایموگلوبولین حداقل طی ۶ ساعت با دریافت پره مدیکیشن انجام شود. جهت جلوگیری و یا کاهش شدت عوارض حین تزریق، یک ساعت قبل از شروع انفوزیون، داروهای زیر تجویز شوند:

- استامینوفن با دوز 10 mg/kg به صورت خوراکی یا تزریقی (در صورت نیاز هر چهار ساعت تکرار شود)، ماکزیمم 650 میلی گرم در هر نوبت

- دیفن هیدرامین $1-5 \text{ mg/kg}$ ، به صورت وریدی یا خوراکی، ماکزیمم 50 میلی گرم در هر نوبت

- متیل پردنیزولون 1 mg/kg به صورت وریدی، ماکزیمم 50 میلی گرم (در صورتی که بیمار تایموگلوبولین را بعد از پالس استروئید رژیم ایمونوساپرشن خود دریافت کند، نیازی به دریافت مجدد متیل پردنیزولون نیست).

بیماران دریافت کننده تایموگلوبولین نیازمند دریافت پروفیلاکسی برای عفونت های قارچی، CMV و PCP می باشند. برای اطلاع از جزئیات رژیم های پروفیلاکسی به الگوریتم های شماره ۱۷، ۲۷ و ۳۰ مراجعه شود.

رژیم نگهدارنده: در این بیماران در کنار CNI و کورتیکواستروئید، مایکوفنولات نیز به رژیم نگهدارنده اضافه می گردد. کورتیکواستروئید مطابق پروتکل روتین طی شش ماه تیپر و قطع گردد. (مراجعه به الگوریتم شماره ۵ و جدول ۶)

| جدول ۶- سطح خونی تراف هدف تاکرولیموس در رژیم های رنال اسپیرینگ | |
|--|---------------------------------|
| بازه زمانی بعد پیوند | سطح تراف هدف تاکرولیموس (ng/ml) |
| هفته دوم | ۸-۱۲ |
| هفته سوم و چهارم | ۷-۱۰ |
| ماه دوم الی ششم | ۵-۸ |
| ماه هفتم به بعد | ۴-۶ |

الگوریتم شماره ۵- پروتکل ایمنوساپرشن رنال اسپیرینگ



پروتکل استفاده از مهار کننده های mTOR

پروتکل استفاده از این دسته دارویی، هم به صورت تبدیل CNI به مهار کننده mTOR و هم به صورت اضافه کردن مهار کننده mTOR به CNI در الگوریتم های شماره ۶ و ۷ توضیح داده شده است (۱۸). پروتکل های مطرح شده در این بخش یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند تفاوت هایی در این زمینه ممکن است داشته باشد.

پروتکل افزودن مهار کننده mTOR به CNI

به علت ریسک بروز عوارض ناشی از تضعیف زیاد سیستم ایمنی و افزایش بروز PTLD، این رژیم در بیماران کمتر از ۲ سال و یا بیماران سرورنگاتیو برای EBV که اندیکاسیون شروع مهار کننده mTOR در آنان وجود PTLD نباشد، با احتیاط مصرف شود. به طور کلی دو دسته از بیماران احتمالاً از این مداخله سود خواهند برد:

دسته اول- نفروتوکسیسیته پیشرونده ناشی از CNI، سابقه بدخیمی یا بدخیمی های ایجاد شده پس از پیوند
دسته دوم - رد مزمن پیوند و رد حاد پیوند مقاوم به استروئید. در این بیماران سطوح هدف داروها بالاتر از دسته قبلی در نظر گرفته می شود.

برای استفاده از این پروتکل به الگوریتم شماره ۶ مراجعه شود.

پروتکل تبدیل CNI به مهار کننده mTOR

بیمارانی که احتمالاً از این مداخله سود خواهند برد شامل:

- بیماران با سابقه بدخیمی یا بدخیمی های ایجاد شده پس از پیوند نظیر PTLD

- نفروتوکسیسیته پیشرونده ناشی از CNI و یا عوارض غیر قابل تحمل با CNI

برای استفاده از این پروتکل به الگوریتم شماره ۷ مراجعه شود.

| جدول ۷- سطح خونی تواف هدف مهار کننده mTOR در رژیم های مونوتراپی | |
|---|----------------------|
| بازه زمانی بعد از پیوند | سطح تواف هدف (ng/ml) |
| ماه دوم و سوم | ۸-۱۰ |
| ماه چهارم تا دوازدهم | ۶-۸ |
| پس از یک سال | ۴-۶ |

پیوند کبد در کودکان با بدخیمی زمینه ای

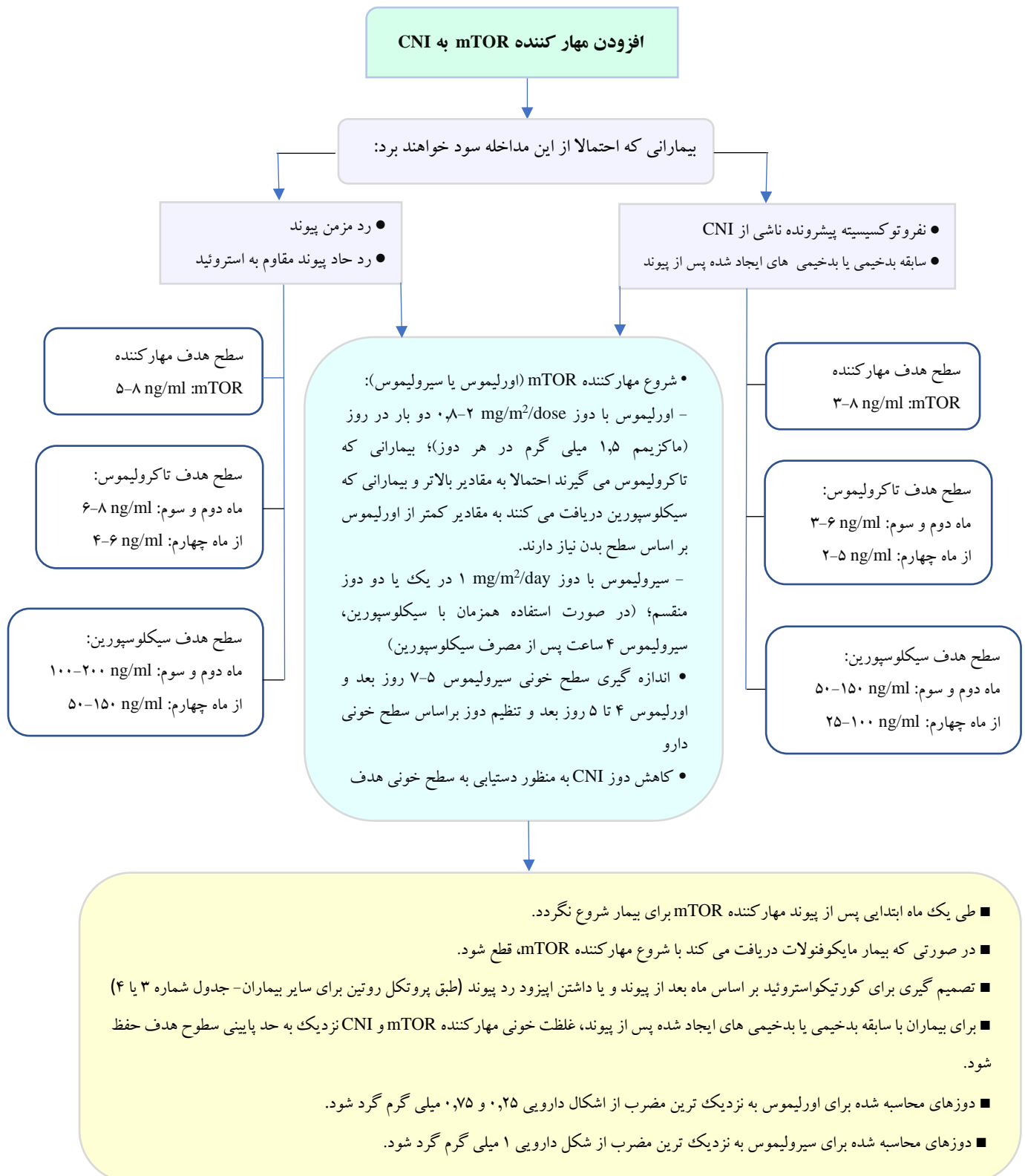
در خصوص رژیم های اینداکشن در کودکان پیوند شده در زمینه بدخیمی های کبدی و یا بیماران با سایر بدخیمی های خارج کبدی، مطالعات مناسب مقایسه ای یا مشاهده ای وجود ندارد. در خصوص رژیم های ایمونوساپرشن نگهدارنده نیز مطالعات و گزارشات اندکی وجود دارد. در خصوص این بیماران می توان موارد زیر را در نظر داشت:

• این بیماران به علت دریافت رژیم های کموتراپی قبل و بعد از پیوند، ممکن است از جهت عملکرد کلیوی و سیستم ایمنی به خودی خود دچار نقص شوند. همچنین ایمونوساپرشن قوی در این بیماران می تواند منجر به عود بدخیمی گردد. بنابراین بایستی از over immunosuppression کردن این گروه از بیماران اجتناب کرد.

• در این گروه از بیماران می توان کاهش دوز و سطح هدف CNI را در نظر گرفت.

- در گزارشات و مطالعاتی استفاده از مهارکننده های mTOR، در این بیماران مورد استفاده قرار گرفته است. پس از گذشت یک ماه از پیوند می توان به CNI بیمار، مهارکننده mTOR اضافه کرد (مراجعه به الگوریتم شماره ۶- پروتکل افزودن مهارکننده mTOR به CNI). می توان CNI بیمار به مهارکننده mTOR تغییر داد (مراجعه به الگوریتم شماره ۷- پروتکل تبدیل CNI به مهارکننده mTOR) یا

الگوریتم شماره ۶- پروتکل افزودن مهارکننده mTOR به CNI

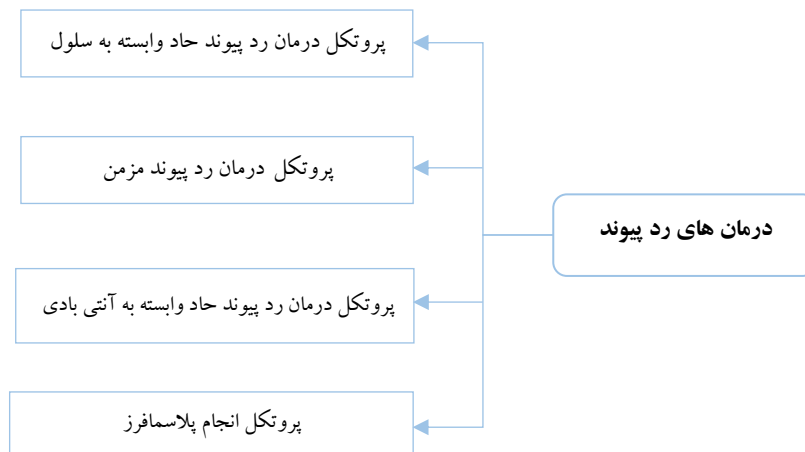




فصل دوم: پروتکل های درمان رد پیوند کبد کودکان

پروتکل هایی که در این فصل ارائه می شود، در الگوریتم شماره ۹، ۱۰ و ۱۱ آمده است.

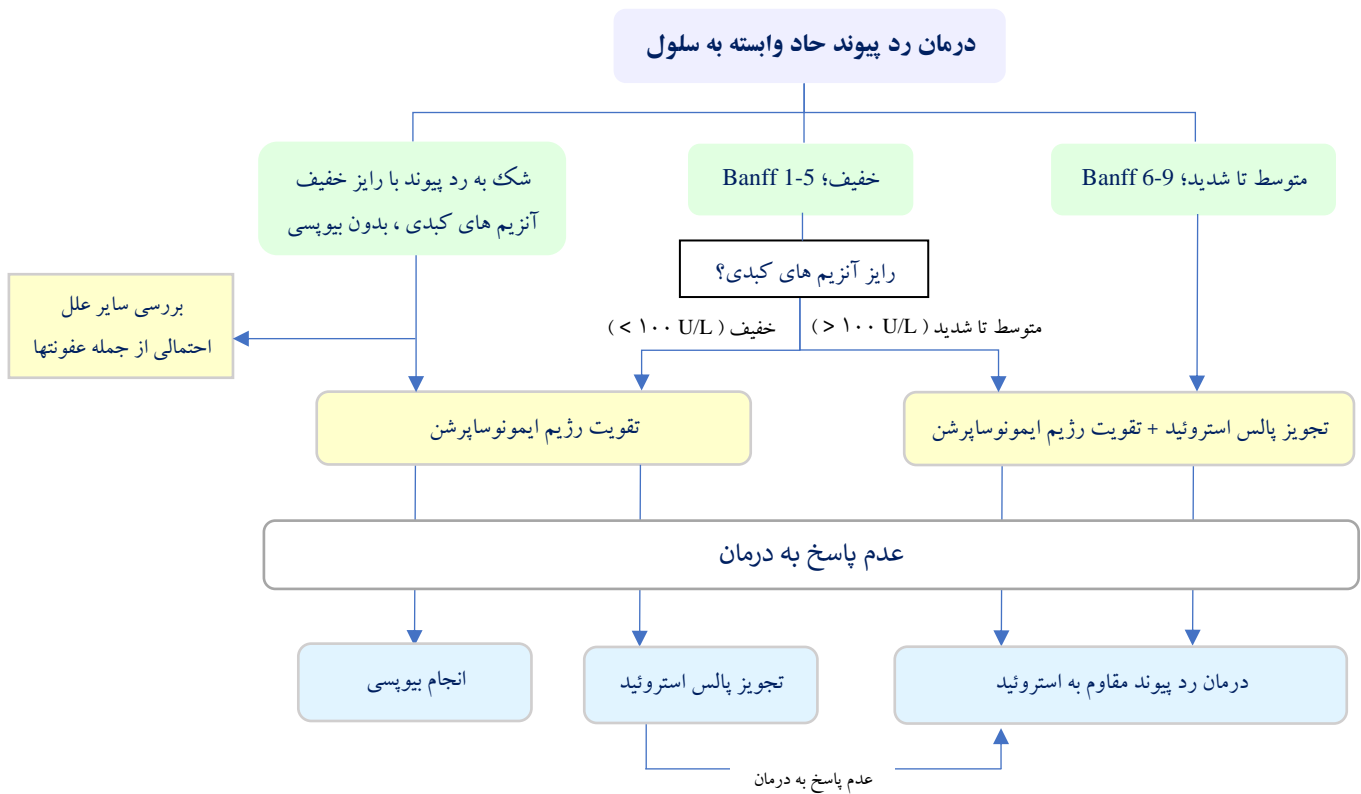
الگوریتم شماره ۸- فهرست پروتکل های درمان رد پیوند کبد کودکان



درمان رد پیوند حاد وابسته به سلول (CMR^{۱۲})

بیشتر موارد CMR طی ۳۰ تا ۴۰ روز اول پس از پیوند کبد رخ می دهد. شواهد نشان می دهد که یک اپیزود رد پیوند حاد سلولار اولیه، در صورت تشخیص و درمان به موقع، تاثیر کوتاه مدت یا بلندمدتی بر عملکرد کبد پیوندی ندارد. تشخیص رد پیوند حاد سلولار با ترکیبی از معاینات بالینی، آزمایشات بیوشیمیایی و پاتولوژی بافتی مقدور است. یافته های آزمایشگاهی از قبیل افزایش ترانس آمینازهای کبدی برای تشخیص رد پیوند اختصاصی نیست و ممکن است در زمینه سایر عوامل از قبیل مشکلات عروقی، صفراوی و عفونت ها نیز این افزایش دیده شود. (۲). درمان رد پیوند حاد وابسته به سلول در الگوریتم شماره ۹ و نکات تکمیلی برای هر اقدام در جدول شماره ۸ آورده شده است. بیمارانی که داروهای اختصاصی رد پیوند شامل پالس استروئید و تایموگلوبولین دریافت می کنند، نیاز به شروع رژیم پیشگیری برای عفونت های فرصت طلب قارچی، CMV و PCP دارند. برای جزئیات رژیم های پیشگیری به الگوریتم های شماره ۱۷، ۲۷ و ۳۰ مراجعه شود.

الگوریتم شماره ۹- درمان رد پیوند حاد وابسته به سلول



جدول شماره ۸- نکات تکمیلی اقدامات اتخاذ شده برای درمان رد حاد وابسته به سلول

| پالس استروئید | <p>پالس متیل پردنیزولون ۲۰-۱۰ mg/kg/day (انتخاب دوز براساس شدت رد پیوند، شدت علائم بالینی، احتمال وجود عفونت های همزمان و سایر ریسک فاکتورهای بیمار) به مدت سه تا پنج روز؛ سپس شروع پردنیزولون خوراکی با ۲ mg/kg/day (ماکزیمم ۴۰ میلی گرم).</p> <p>هر سه روز ۰,۲۵ mg/kg از دوز پردنیزولون تا رسیدن به دوز ۱ mg/kg کاسته گردد. پس از آن هر سه روز mg/kg ۰,۱۲۵ تا رسیدن به دوز ۰,۲۵ mg/kg کاهش دوز صورت گیرد. پس از آن بر اساس شدت رد پیوند، یافته های هیستولوژیک و بیوشیمیایی، تیپر کورتیکواستروئید مطابق پروتکل درمان نگهدارنده استروئید (جدول شماره ۳) انجام شده و استروئید طی ۳ تا ۶ ماه قطع شود و یا در صورتی که بیمار اندیکاسیون ادامه کورتیکواستروئید داشته باشد، پردنیزولون بیمار ادامه شود.</p> |
|----------------------------------|---|
| تجویز رژیم ایمونوساپرشن | <p>■ در صورت پایین بودن غلظت خونی تا کرولیموس، سطح هدف نزدیک حد بالایی بازه حفظ شود.</p> <p>■ در صورت قرار داشتن غلظت خونی تا کرولیموس در بازه هدف، در صورت امکان دوز دارو به منظور رسیدن به غلظت های بالاتر از سطح هدف افزایش یابد.</p> <p>■ در صورت وجود یکی از شرایط زیر، به رژیم ایمونوساپرشن بیمار مایکوفنولات اضافه شود:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ رد پیوند حاد متوسط تا شدید برای بیمار مطرح باشد. ○ بیمار بیش از یک اپیزود رد پیوند حاد را تجربه کرده باشد. ○ امکان در نظر گرفتن سطح بالای تا کرولیموس برای بیمار وجود نداشته باشد. <p>مایکوفنولات موثیل با دوز ۱۰ mg/kg دوبار در روز شروع شود و در صورت نیاز تا دوز ۲۰ mg/kg دوبار در روز در صورت تحمل بیمار افزایش یابد. در صورت استفاده از مایکوفنولات سدیم با دوز ۶,۵ mg/kg دوبار در روز شروع شود و در صورت نیاز تا دوز ۱۳ mg/kg دوبار در روز در صورت تحمل بیمار افزایش یابد.</p> |
| درمان رد پیوند مقاوم به استروئید | <p>در صورتی که با درمان پالس استروئید پاسخ درمانی ایجاد نشود (عدم بهبود عملکرد کبدی، یافته های پاتولوژیک پایدار یا آسیت خیلی شدید)، رد پیوند مقاوم به استروئید برای بیمار مطرح خواهد بود:</p> <p>- تایموگلوبولین با دوز ۱,۵ mg/kg/day به مدت ۵ تا ۱۴ روز (با دوز تجمعی حداکثر ۲۱ mg/kg) برای بیمار در نظر گرفته شود.</p> <p>- در صورتی که رژیم ایمونوساپرشن بیمار حاوی آنتی متابولیت یا مهار کننده mTOR نباشد، مایکوفنولات موثیل با دوز ۱۰-۱۵ mg/kg یا مایکوفنولات سدیم با دوز ۶,۵-۱۰ mg/kg دو بار در روز یا سیرولیموس می تواند برای بیمار شروع شود (مراجعه به الگوریتم شماره ۶ - اضافه کردن مهار کننده mTOR به CNI).</p> |

درمان رد پیوند مزمن

رد پیوند مزمن یک علت مهم در اختلال عملکرد ارگان پیوندی و از دست رفتن آن است. ناکافی بودن ایمونوساپرشن بیمار و به طور ویژه عدم پابندی به مصرف داروهای ایمونوساپرسیو، ریسک فاکتور شناخته شده رد پیوند مزمن است. رد مزمن ممکن است در سال اول پس از پیوند به علت اپیزودهای متعدد رد حاد با عدم درمان مناسب اپیزودهای رد حاد، ایجاد شود. اما معمولاً سال ها پس از پیوند، عموماً در زمینه ایمونوساپرشن ناکافی اتفاق می افتد. اقداماتی که ممکن است در درمان رد پیوند مزمن موثر واقع شوند عبارتند از:

- اگر در بیوپسی التهاب چشمگیری مشاهده شود ممکن است استفاده از متیل پردنیزولون و/یا تایموگلوبولین برای بیماران موثر باشد. پاسخ درمانی بیماران در صورت تجویز این دارو ها بایستی پایش شود.
- در صورتی که بیمار سیکلوسپورین استفاده می کند، سیکلوسپورین بیمار به تاکرولیموس تغییر داده شود.
- حفظ سطح خونی تاکرولیموس در رنج های بالاتر (۱۰ ng/ml تا ۱۲) می تواند کمک کننده باشد.
- اضافه کردن مهار کننده mTOR و/یا مایکوفنولات ممکن است در تعدادی از بیماران موثر واقع گردد. مهار کننده mTOR در این شرایط و در صورت وجود شواهدی از Bile duct loss ارجح است (مراجعه به الگوریتم شماره ۶- اضافه کردن مهار کننده mTOR به CNI).
- پاسخ دهی به افزایش ایمونوساپرشن در بیماران با زردی به ویژه در بیلی روبین های توتال بالای ۱۰ mg/dl غیر محتمل به نظر می رسد.

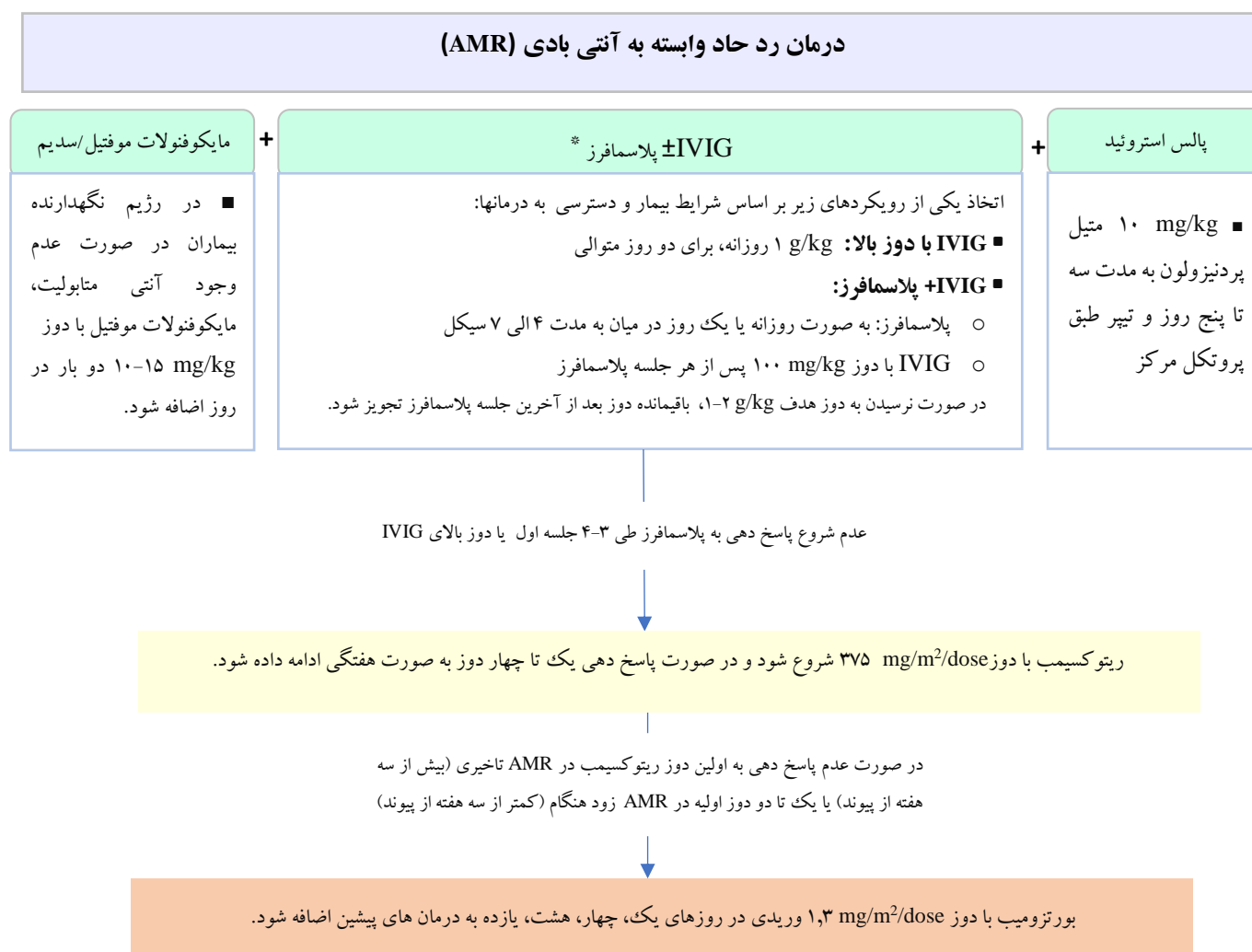
درمان رد حاد وابسته به آنتی بادی (AMR)

رد حاد وابسته به آنتی بادی با علائم تب، اختلال عملکرد حاد کبد و ترومبوسیتوپنی معمولاً در ۲ هفته اول پس از پیوند ظاهر پیدا می کند. به نظر می رسد که این پدیده در کودکان نسبت به بزرگسالان شایعتر باشد و دلیل آن احتمالاً این است که اندازه کوچکتر گرفت، ظرفیت کبد را برای پاکسازی^{۱۳} DSA از پیش ساخته شده محدود می کند. هیستولوژی گرفت یک نکروز کبدی و آسیب ایسکمیک را نشان می دهد که ممکن است به خونریزی بینابینی تبدیل شود. رنگ آمیزی C4d ورید پورت و شبکه مویرگی معمولاً مثبت است، اما برای AMR اختصاصی نیست. هر دو کلاس ۱ و ۲ DSA می توانند باعث پیشبرد رد پیوند وابسته به آنتی بادی شوند. این آنتی بادی ها ممکن است از قبل وجود داشته باشند یا ممکن است به صورت de novo بعد از پیوند تشکیل شوند. تشخیص بر اساس ترکیبی از آسیب کبدی، رنگ آمیزی C4d و DSA است (۱۹). درمان استاندارد برای رد حاد وابسته به آنتی بادی وجود ندارد. به علت سختی در افتراق رد وابسته به سلول و رد حاد وابسته به آنتی بادی و همچنین احتمال همزمانی این دو در برخی از بیماران، از پالس متیل پردنیزولون به مدت سه تا پنج روز استفاده می شود (۲، ۴). جهت تقویت رژیم نگهدارنده بیمار نیز می توان در صورت عدم وجود آنتی متابولیت، مایکوفنولات موفتیل یا مایکوفنولات سدیم اضافه کرد. رویکرد اصلی استفاده از IVIG با یا بدون پلاسمافرز است (۲، ۲۰). پلاسمافرز در کودکان زیر ۱۰ کیلوگرم به علت کاهش حجم داخل عروقی با چالش هایی همراه است و در اوایل پیوند در صورت همودینامیک ناپایدار باید با احتیاط بسیار انجام شود. در صورت استفاده از IVIG به تنهایی، باید از دوز بالا ۱ g/kg/day برای دو روز متوالی استفاده کرد. در مواردی که برای بیمار تصمیم بر انجام پلاسمافرز گرفته

^{۱۳} Donor-specific antibody

می شود، IVIG با دوز 100 mg/kg پس از هر جلسه پلاسمافرز تزریق می شود و پس از اتمام جلسات پلاسمافرز، در صورت نرسیدن به دوز هدف $1-2 \text{ g/kg}$ ، باقیمانده دوز IVIG بعد از آخرین جلسه پلاسمافرز به صورت یکجا تجویز شود (۲۱). در عدم شروع پاسخ دهی به درمان های مذکور قدم بعدی استفاده از ریتوکسیمب خواهد بود. در صورتی که بیمار به اولین دوز ریتوکسیمب در AMR تاخیری (بیش از سه هفته از پیوند) یا یک تا دو دوز اول در AMR زود هنگام (کمتر از سه هفته از پیوند) پاسخ کافی ندهد، در این صورت می توان استفاده از بورتزومیب را مد نظر قرار داد (۲، ۲۰). (الگوریتم شماره ۱۰).

الگوریتم شماره ۱۰- درمان رد حاد وابسته به آنتی بادی (AMR)



* پلاسمافرز در کودکان زیر ۱۰ کیلوگرم به علت کاهش حجم داخل عروقی با چالش هایی همراه است. پلاسمافرز در اوایل پیوند در صورت همودینامیک ناپایدار باید با احتیاط بسیار انجام شود.

پروتکل انجام پلاسمافرز

● به منظور پیشگیری از خطر خونریزی و ناپایداری قلبی عروقی، فرایند پلاسمافرز حداقل ۲۴ ساعت پس از انجام پروسه های جراحی شامل قرارداد لاین های مرکزی انجام شود.

● به منظور پیشگیری از شیفیت وسیع مایع به داخل عروق و افت هماتوکریت در حین پروسه پلاسمافرز، در کودکان با وزن کمتر ۲۰ کیلوگرم یا کودکانی که حجم خارج کورپورال (extracorporeal volume (ECV)) آنها بیش از ۱۵-۱۰ درصد حجم توتال خون آنها باشد و/یا بیمارانی که هماتوکریت آنها به کمتر از ۲۰٪ کاهش می یابد، برای پرایم کردن دستگاه از خون استفاده گردد. در کودکان بزرگتر مشابه بزرگسالان از نرمال سالین جهت پرایم کردن دستگاه استفاده می شود.

● جهت محاسبه حجم توتال خون (TBV) در کودکان از فرمول های زیر می توان استفاده کرد:

▪ نوزادان: $100 \text{ ml} \times \text{kg}$

▪ اطفال و کودکان کوچکتر: $90 \text{ ml} \times \text{kg}$

▪ کودکان بزرگتر: $70 \text{ ml} \times \text{kg}$

● هر حجم پلاسما (PV) جهت تعویض در پلاسمافرز از طریق فرمول زیر محاسبه می شود:

$$PV = TBV \times (1 - Hct)$$

● معمولاً ۱ تا ۱٫۵ برابر حجم پلاسما به صورت روزانه یا یک روز در میان بر اساس اندیکاسیون تعویض می شود.

● مایع جایگزین شامل آلبومین ۴-۵٪ و/یا FFP می باشد. برای پرهیز از حساسیت زایی هومورال بیشتر در بیماران مبتلا به AMR، از جایگزینی حجم تعویض شده پلاسمافرز با FFP اجتناب شود. FFP تنها در مواردی که بیمار INR مختل دارد برای جایگزینی حجم تعویض شده در پلاسمافرز تجویز گردد. در صورت ضرورت تجویز FFP، حجم آن از حجم آلبومین ۵٪ کسر گردد.

● برای تهیه آلبومین ۵٪ از آلبومین ۲۰٪، هر ویال ۵۰ سی سی آلبومین ۲۰٪ با ۱۵۰ سی سی نرمال سالین رقیق یا همزمان تزریق گردد. برای تهیه آلبومین ۴٪ از آلبومین ۲۰٪، هر ویال آلبومین ۲۰٪ با ۲۰۰ سی سی نرمال سالین رقیق یا همزمان تزریق گردد.

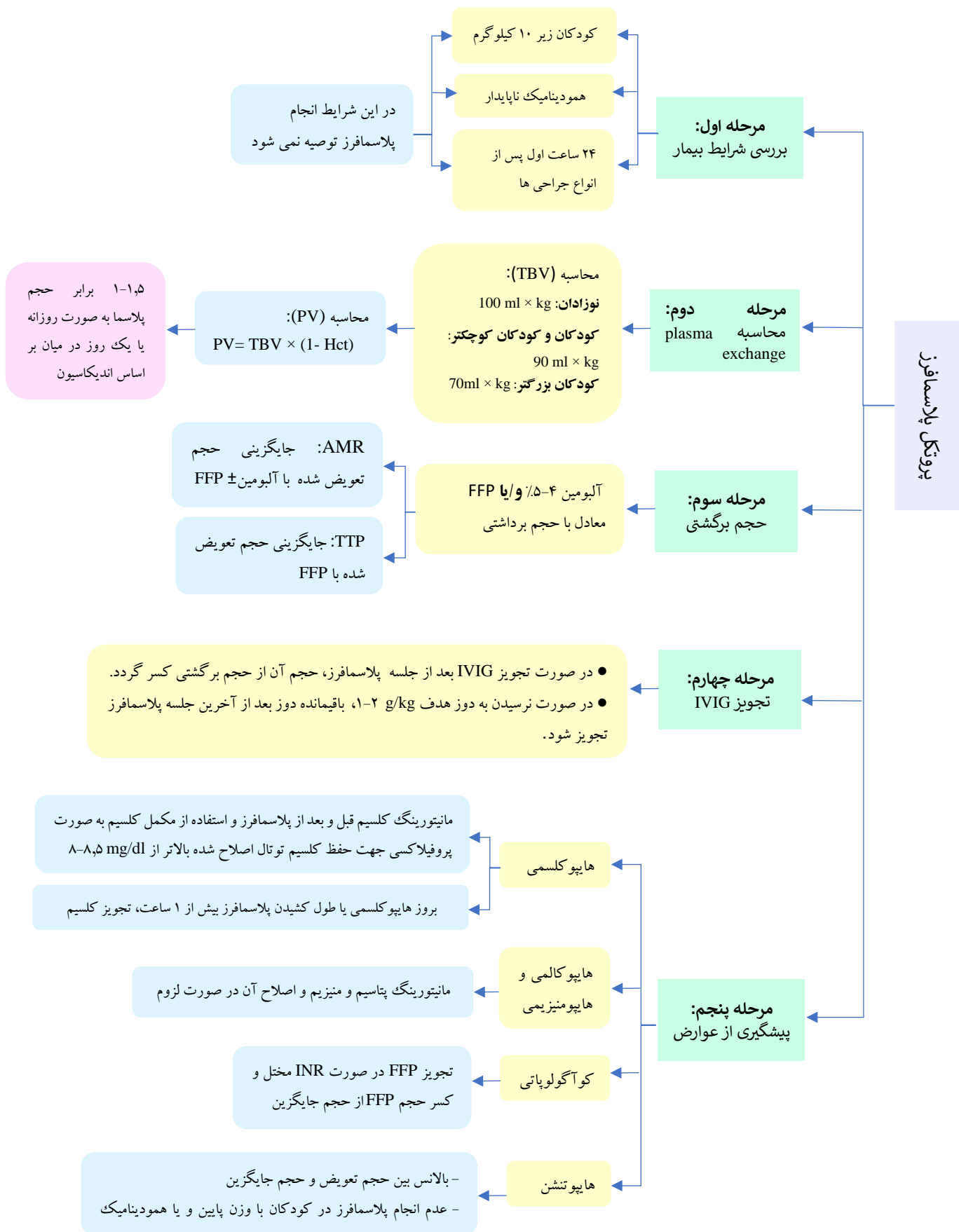
● در صورتی که اندیکاسیون پلاسمافرز برای بیمار TTP باشد، پلاسمافرز به صورت روزانه، ۱ تا ۱٫۵ برابر حجم پلاسما انجام شود. مایع جایگزین در این اندیکاسیون FFP خواهد بود. پلاسمافرز تا زمان نرمال شدن پلاکت / LDH حداقل به مدت ۲ تا ۳ روز متوالی ادامه داده شود.

● در صورت تجویز IVIG بعد از جلسه پلاسمافرز، حجم آن از حجم برگشتی کسر گردد. در صورت نرسیدن به دوز هدف ۱-۲ g/kg، باقیمانده دوز بعد از آخرین جلسه پلاسمافرز تجویز شود.

● هایپوکلسمی یکی از عوارض پلاسمافرز می باشد. سطح خونی کلسیم قبل و بعد از پلاسمافرز چک گردد و استفاده از مکمل کلسیم به صورت پروویلاکسی جهت حفظ کلسیم توتال اصلاح شده بالاتر از ۸-۸٫۵ mg/dl در نظر گرفته شود. در صورت بروز هایپوکلسمی یا طول کشیدن پروسه پلاسمافرز بیش از یک ساعت، تجویز کلسیم گلوکونات وریدی توصیه می شود (۲۲). در بیمارانی که کل یا بخشی از حجم برگشتی با FFP انجام می شود به علت لود سترات موجود در FFP، ریسک هایپوکلسمی افزایش می یابد. بنابراین در این بیماران سطح کلسیم پیش از انجام پلاسمافرز بایستی در محدوده قابل قبولی باشد و در صورت طول کشیدن پروسه پلاسمافرز، کلسیم گلوکونات وریدی برای بیمار تجویز شود.

- سیکلوسپورین، تاکرولیموس، آزاتیوپرین و پردنیزولون خیلی تحت تاثیر پلاسمافرز قرار نمی گیرند و نیاز به دوز مکمل بعد پلاسمافرز نیست هرچند در صورت تجویز یک بار در روز این داروها، توصیه می شود بعد از پلاسمافرز تجویز شوند (۲۲).
- در صورت نیاز به تجویز سفتریاکسون، تیکوپلانین، پنتوپرازول و فنی توئین با توجه به احتمال برداشت دارو توسط پلاسمافرز، تجویز بعد از پلاسمافرز باشد یا در صورت عدم امکان، با مشورت با متخصص فارماکوتراپی از داروهای جایگزین استفاده شود (۲۲).
- در صورت تجویز آنتی بیوتیک هایی که یک بار در روز هستند، حتی در صورت عدم برداشت دارو، ترجیحاً دارو بعد از پلاسمافرز تجویز گردند و در صورت امکان، غلظت پلاسمایی دارو چک و دوز دارو بر اساس آن تنظیم شود (۲۲).

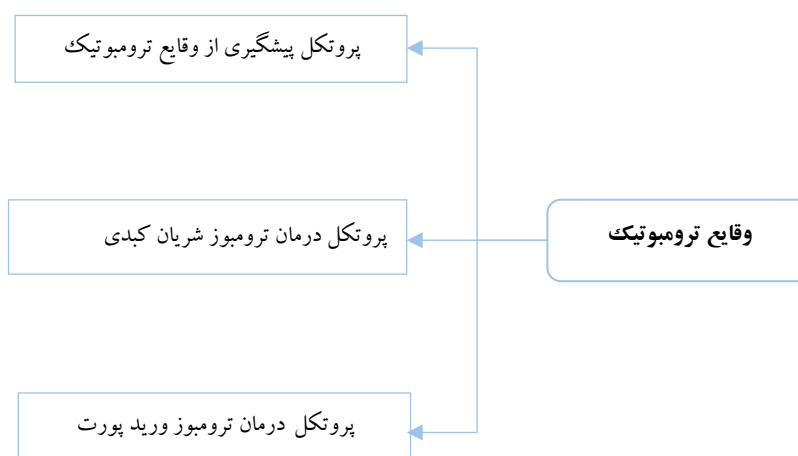
الگوریتم شماره ۱۱- پروتکل پلاسمافرز در کودکان



فصل سوم: پیشگیری و درمان وقایع ترومبوتیک پس از پیوند کبد کودکان

پروتکل هایی که در این فصل ارائه می شود، در الگوریتم شماره ۱۳، ۱۴ و ۱۵ آمده است.

الگوریتم شماره ۱۲- فهرست پروتکل های پیشگیری و درمان وقایع ترومبوتیک پس از پیوند کبد کودکان



پیشگیری از وقایع ترومبوتیک در کودکان پس از پیوند کبد

پروتکل پیشگیری از وقایع ترومبوتیک در الگوریتم شماره ۱۳ ارائه شده است. این پروتکل یک راهنمای کلی بوده و هر مرکز بسته به تجربه خود و شرایط گیرنده پیوند تفاوت هایی در این زمینه ممکن است داشته باشد. به منظور پیشگیری از وقایع ترومبوتیک پس از پیوند کبد در کودکان، ترکیبی از فرآورده آنتی ترومبین III (AT-III) و داروهای آنتی ترومبوتیک استفاده می شود.

آنتی ترومبین III

طبق مطالعات مختلف مشاهده ای و مورد-شاهد، جایگزین کردن فاکتورهای آنتی کوآگولانت اندوژن با استفاده از فرآورده هایی نظیر آنتی ترومبین III و FFP (جهت جایگزین کردن پروتین C و S) منجر به کاهش چشمگیر ترومبوز و حتی خونریزی در بیماران طی روزهای ابتدایی پس از پیوند شده است (۲۳، ۲۴). همچنین، آنتی ترومبین III منجر به افزایش اثر بخشی هپارین تا چندین برابر می شود. در حال حاضر فرآورده آنتی ترومبین III در کشور در دسترس نمی باشد. در صورت دسترسی به این فرآورده در سال های آتی، استفاده از آن طی روزهای اول تا سوم به صورت زیر پیشنهاد می شود:

- پس از پیوند فعالیت آنتی ترومبین III چک شود. در صورتی که فعالیت آن کمتر از ۶۰٪ باشد طبق فرمول زیر آنتی ترومبین III تجویز گردد:

$$\text{وزن بیمار} \times (100 - \text{AT-III activity}) = \text{IU of AT-III}$$

- هر ۶ ساعت فعالیت AT-III چک شود و در صورتی که فعالیت آن همچنان کمتر از ۶۰٪ باشد تجویز AT-III تکرار شود. سطح فعالیت هدف AT-III، ۷۵ تا ۱۰۰ درصد می باشد. معمولاً پس از سه روز با تولید این فاکتور توسط کبد پیوندی سطح فعالیت آن افزایش می یابد و نیاز به جایگزین کردن آن از بین خواهد رفت.

داروهای آنتی ترومبوتیک

در صورتی که بیمار شواهدی از خونریزی فعال نداشته باشد و در صورت برقراری شرایط زیر طی ۶ الی ۱۲ ساعت اول پس از جراحی، انفوزیون وریدی هپارین برای بیمار آغاز گردد:

- $aPTT < 50 \text{ Sec}$

- $INR < 2$

- پلاکت بیش از $30000 / \text{mm}^3$

تذکر: در بیماران با ریسک بالا برای ترومبوز با صلاح دید جراح تیم پیوند امکان شروع هپارین در صورتی که همچنان درجاتی از خونریزی مشهود باشد، برای بیمار وجود دارد.

پروتکل آنتی ترومبوتیک برای بیماران با و بدون سابقه بود کیاری متفاوت است:

بیماران بدون سابقه سندروم بود کیاری

- بیماران معمول بدون ریسک بالا برای ترومبوز: انفوزیون مداوم هپارین با دوز ۵-۱۰ U/kg/h برای بیماران شروع گردد و سپس دوز آن به منظور حفظ aPTT در حدود ۶۰ ثانیه تنظیم شود. انفوزیون مداوم هپارین به مدت یک هفته یا تا زمان حضور بیمار در بخش مراقبت های ویژه ادامه داده شود. داروی آنتی پلاکت به محض تحمل خوراکی برای بیمار شروع شود.

- بیماران با ریسک بالا برای ترومبوز: در این گروه از بیماران می توان دوز های بالاتری از هپارین (۲۰-۱۰ U/kg/h) برای بیمار شروع کرد، به مدت بیشتری (یک تا دو هفته) ادامه داد و aPTT هدف در این بیماران را بالاتر در نظر گرفت. داروی آنتی پلاکت به محض تحمل خوراکی برای بیمار شروع شود.

ریسک فاکتور های بروز ترومبوز ورید پورت (PVT^{۱۴}) و ترومبوز شریان کبدی (HAT^{۱۵}) در جداول زیر خلاصه شده است. بر اساس نظر جراح انجام دهنده پیوند، بیمار در صورت داشتن یک یا چند ریسک فاکتور در کنار یکدیگر می تواند در دسته بندی "بیماران با ریسک بالا برای ترومبوز" قرار گیرد.

| جدول شماره ۹- ریسک فاکتورهای مرتبط با بروز اولیه ترومبوز ورید پورت | |
|--|--|
| مرتبط با گیرنده | - هایپوپلازی ورید پورت - سن پایین - وزن پایین - اسپلنکتومی قبلی - ترومبوز قبلی ورید پورت |
| مرتبط با دهنده | - سایز بزرگ - سگمنت چپ گرافت |
| فاکتورهای قبل و حین عمل | - جریان ورید پورت کمتر از ۹ ml/kg/min - افزایش مقاومت اینترهپاتیک - استفاده از venous conduit |
| تکنیک های جراحی | - آناستوموزهای باریک - Redundancy of the portal vein |

Portal vein thrombosis ^{۱۴}
Hepatic artery thrombosis ^{۱۵}

جدول شماره ۱۰- ریسک فاکتورهای مرتبط با بروز ترومبوز اولیه شریان هپاتیک

| | |
|--|--|
| <p>مرتبط با گیرنده</p> <p>- سایز شریان کبدی کمتر از ۳ mm</p> <p>- وازواسپاسم</p> <p>- جنس مونث</p> <p>- PSC</p> <p>- رد پیوند</p> <p>- پیوند مجدد</p> | |
| <p>مرتبط با دهنده</p> <p>- وزن پایین</p> <p>- سن کم</p> <p>- دهنده CMV+ و گیرنده CMV-</p> | |
| <p>مرتبط با گرافت</p> <p>- مقاومت عروقی بالا</p> <p>- سایز خیلی کوچک یا خیلی بزرگ گرافت</p> | |
| <p>فاکتورهای قبل و حین عمل</p> <p>- زمان ایسکمی سرد یا گرم طولانی</p> <p>- تکنیک جراحی</p> <p>- مدت زمان جراحی</p> <p>- ترومبوز شریان کبدی حین جراحی</p> | |
| <p>فاکتورهای پس از پیوند</p> <p>-افزایش فشار داخل شکمی</p> <p>-کاهش فشار پرفیوژن شریانی</p> | |

در صورت PO شدن بیمار و پلاکت بیش از $30,000/mm^3$ ، آسپرین به عنوان آنتی پلاکت با دوز ۳-۵ mg/kg (ماکزیمم ۱۰۰ میلی گرم) در روز شروع گردد. آسپرین به مدت شش ماه ادامه داده شود و پس از آن قطع گردد. در صورتی برای بیمار دارای استنت عروقی باشد، طول مدت درمان با آنتی پلاکت به دوازده ماه افزایش یابد.

بیماران با سابقه سندروم بودکیاری

برای بیماری که در زمینه سندروم بودکیاری پیوند کبد شده است، انفوزیون مداوم هپارین با دوز ۲۰ U/kg/h آغاز شود. پس از آن دوز هپارین به منظور حفظ aPTT در حدود ۷۰ تا ۹۰ ثانیه تنظیم گردد. انفوزیون هپارین به مدت یک تا دو هفته برای بیمار ادامه داده شود و پس از آن درمان با LMWH یا وارفارین ادامه داده شود.

● در صورت تصمیم برای ادامه درمان با LMWH، هپارین بیمار قطع شود و طی یک ساعت، انوکسپارین با دوز ۱ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت به صورت زیر جلدی شروع شود. دوز انوکسپارین جهت حفظ سطح anti-factor Xa بین ۱-۵ unit/ml تنظیم شود.

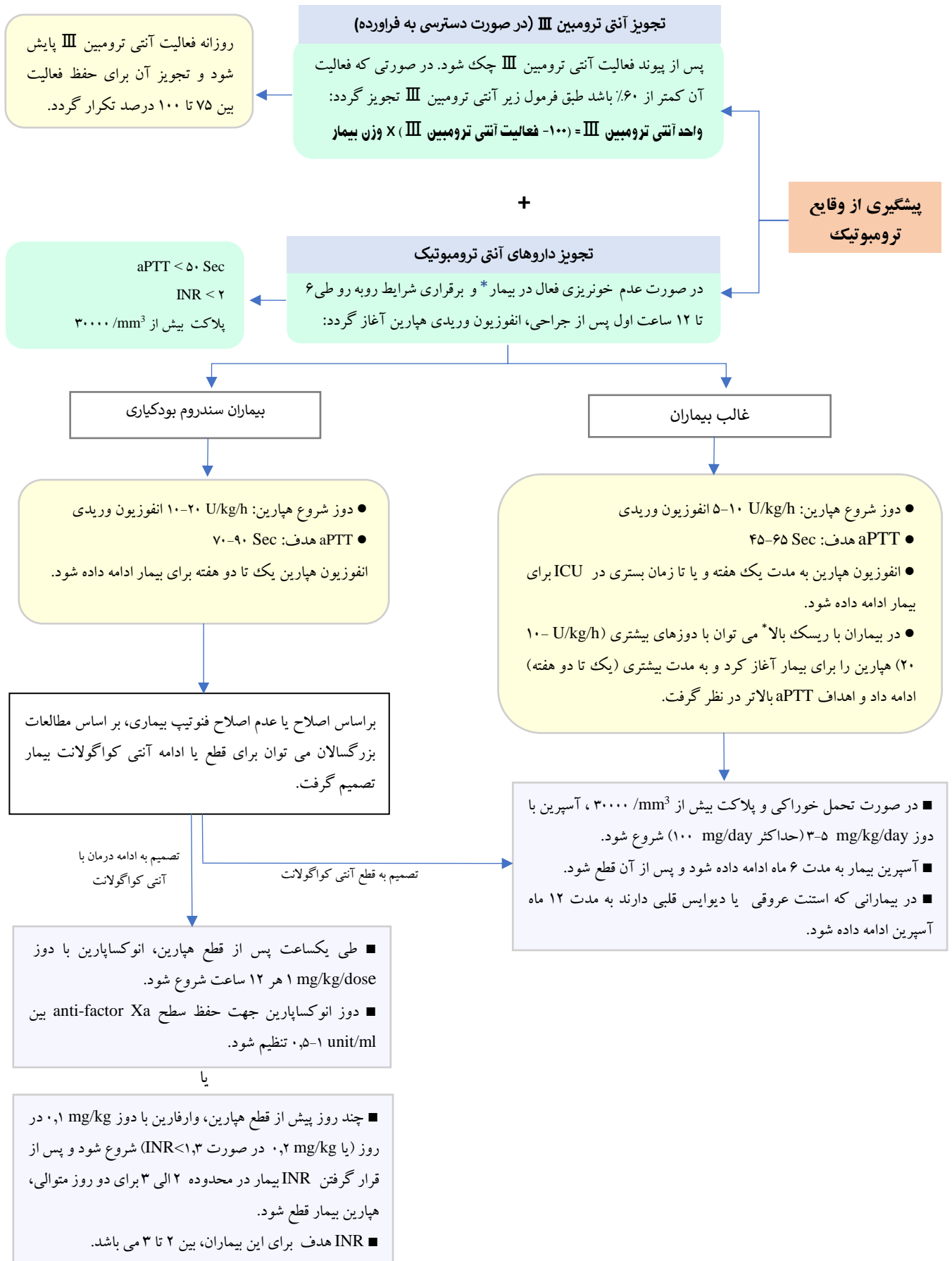
● در صورت تصمیم برای ادامه درمان با وارفارین، چند روز پیش از قطع هپارین وارفارین با دوز ۰,۱ mg/kg در روز (یا mg/kg ۰,۲ در صورت $INR < 1,3$) شروع شود و پس از افزایش INR بیمار به بالای ۲ برای دو روز متوالی، هپارین بیمار قطع شود (مراجعه به جدول شماره ۱۱- تنظیم دوز وارفارین). INR هدف برای این بیماران، بین ۲ تا ۳ می باشد.

به علت نبود مطالعات کافی در کودکان، زمان قطع آنتی کواگولانت در این بیماران مشخص نیست. در بیماران غیر پیچیده و با ریسک پایین می توان به مدت خیلی کوتاه درمان آنتی کواگولانت را ادامه داد و سپس درمان بیمار با آسپرین به منظور تکمیل دوره آنتی پلاکت تراپی تا ماه ششم پس از پیوند ادامه داده شود و پس از آن قطع شود. در بیماران سندروم بودکیاری براساس اصلاح یا عدم اصلاح فنوتیپ بیماری، بر اساس مطالعات بزرگسالان می توان برای قطع یا ادامه آنتی کواگولانت بیمار تصمیم گرفت (مراجعه شود به کتاب فارماکوتراپی جامع بیماران پیوند کبد (۲۵)).

جدول شماره ۱۱- تنظیم دوز وارفارین در روزهای ابتدایی شروع دارو

| روز اول | |
|--|---------|
| اگر $INR < 1,3$ باشد: ۰,۲ mg/kg | |
| اگر $INR > 1,3$ باشد: ۰,۱ mg/kg | |
| INR (روزهای ۲ الی ۴) | ۱,۱-۱,۳ |
| تکرار دوز لودینگ اولیه | ۱,۴-۳ |
| ۵۰٪ دوز لودینگ اولیه | ۳,۱-۳,۵ |
| ۲۵٪ دوز لودینگ اولیه | > ۳,۵ |
| وارفارین هولد شود و پس از کاهش INR به کمتر از ۳,۵ با نصف دوز قبلی شروع گردد. | |

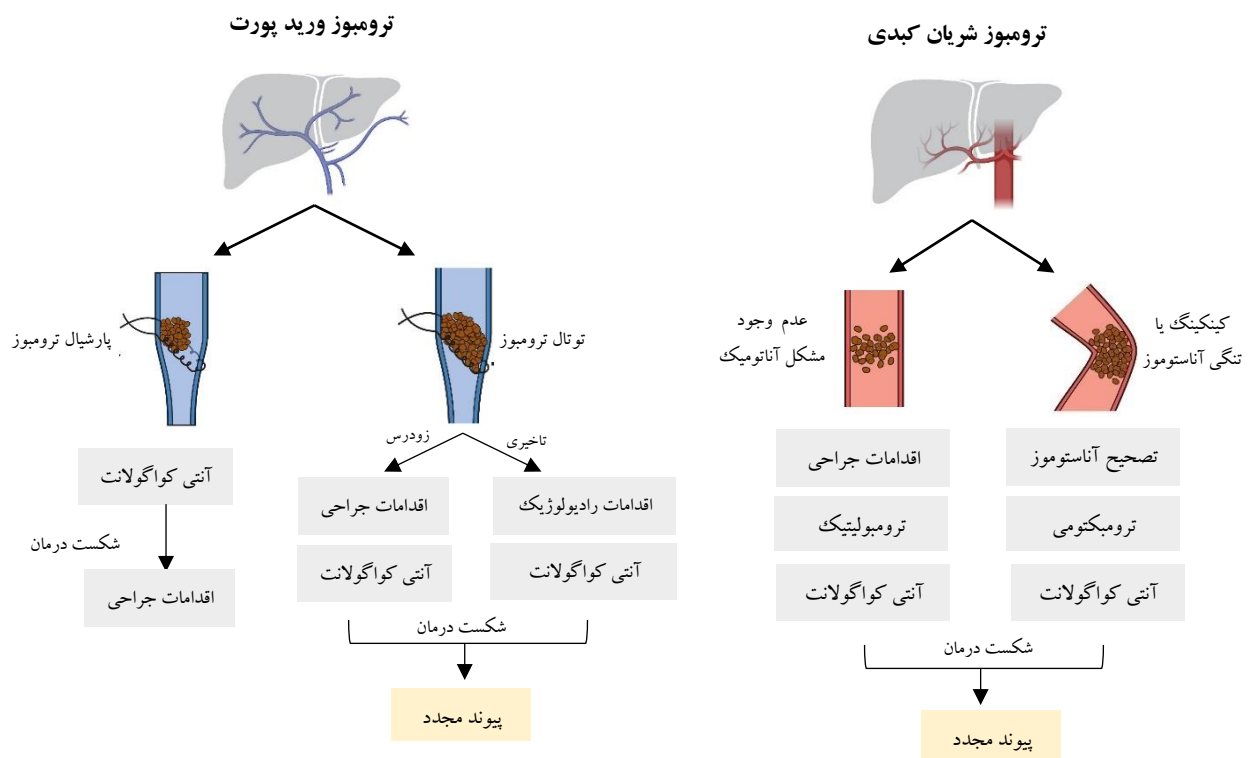
الگوریتم شماره ۱۳ - پیشگیری از وقایع ترومبوتیک



عوارض عروقی اولیه

پس از عمل به دلیل برقرار نبودن هموستاز نرمال، خونریزی یا ترومبوز ممکن است کودک و کبد پیوندی او را به خطر بیندازد. به طور کلی، در طی ۴ هفته اول پس از پیوند، عوارض ترومبوتیک بیشتر از خونریزی رخ می دهد. عوارض اولیه عروقی به ویژه ترومبوز، به اندازه یک پنجم (۲۱٪) در کودکان بعد از پیوند کبد رخ می دهد (۲). ترومبوز شریان کبدی (HAT) و ترومبوز ورید باب (PVT) تا حد زیادی شایع ترین عوارض اولیه عروقی محسوب می شوند. در شکل شماره ۱ رویکرد کلی به درمان HAT و PVT نشان داده شده است.

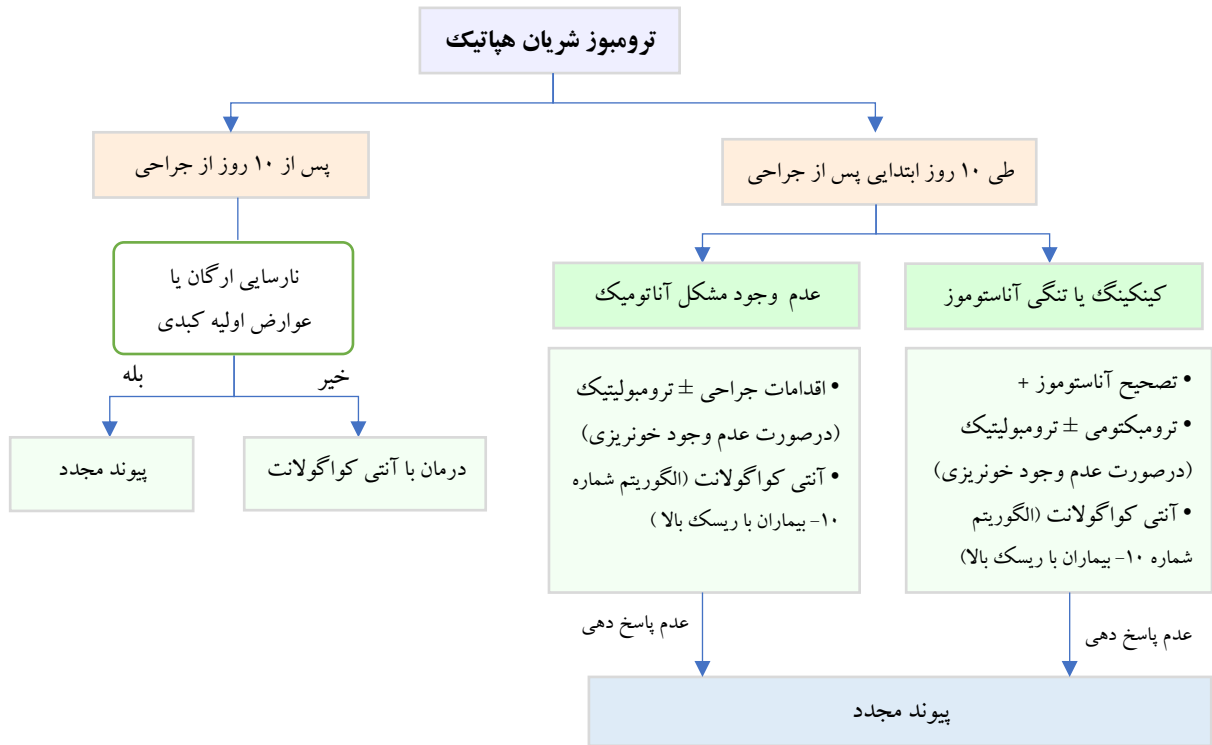
شکل شماره ۱- رویکرد کلی به درمان HAT و PVT



درمان ترومبوز شریان هپاتیک

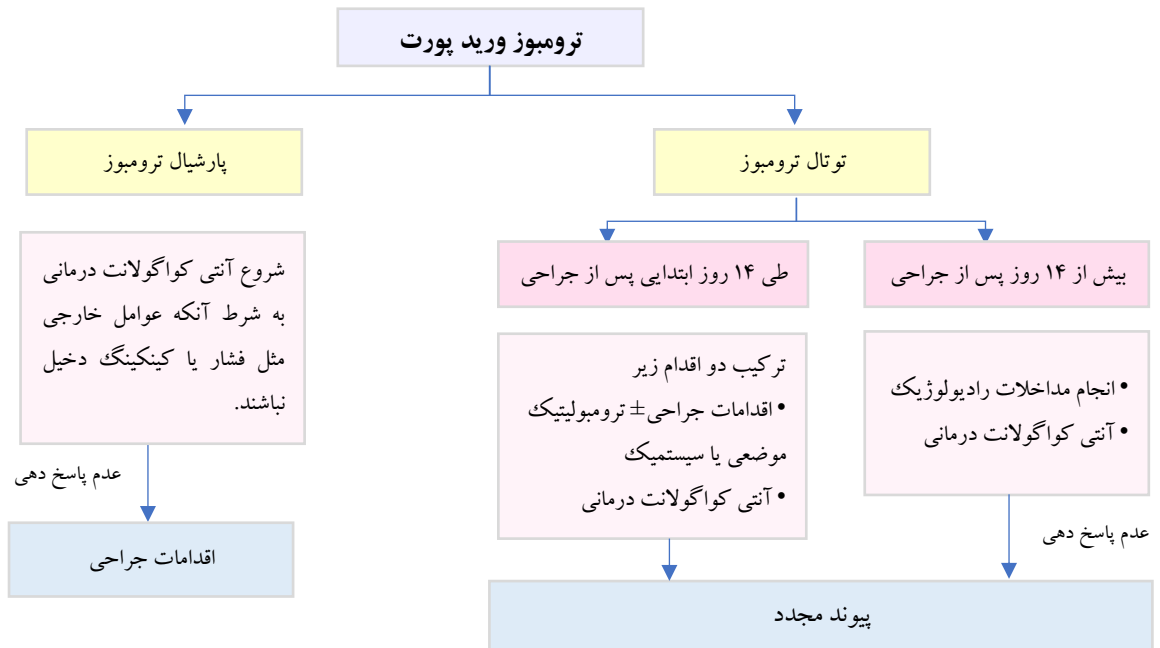
بروز ترومبوز شریان هپاتیک در میان مراکز مختلف پیوند متغیر و از ۱ تا ۲۶ درصد گزارش شده است (۲۶). ریسک فاکتورهای بروز HAT در جدول شماره ۱۰ آورده شده اند. پیامدهای نامطلوب HAT پس از پیوند کبد از نکرز حاد گرافت و نیاز به پیوند مجدد اورژانسی تا بدون علامت بودن و یک نتیجه میان مدت قابل قبول، متغیر است. HAT می تواند منجر به عوارض ایسکمیک صفراوی نظیر لیک صفرا به صورت زودرس با احتمال تنگی صفراوی متعاقب و یا تنگی صفراوی متعدد داخل کبدی (کلانژیوپاتی ایسکمیک) شود. هر دو نوع تظاهرات، ممکن است با سپسیس شدید همراه باشند و تهدید کننده حیات باشند. مدیریت HAT براساس تجارب مراکز مختلف متفاوت باشد. در الگوریتم شماره ۱۴ رویکرد کلی به درمان ترومبوز شریان هپاتیک ارائه شده است.

الگوریتم شماره ۱۴ - مدیریت ترومبوز شریان هیپاتیک



درمان ترومبوز ورید پورت

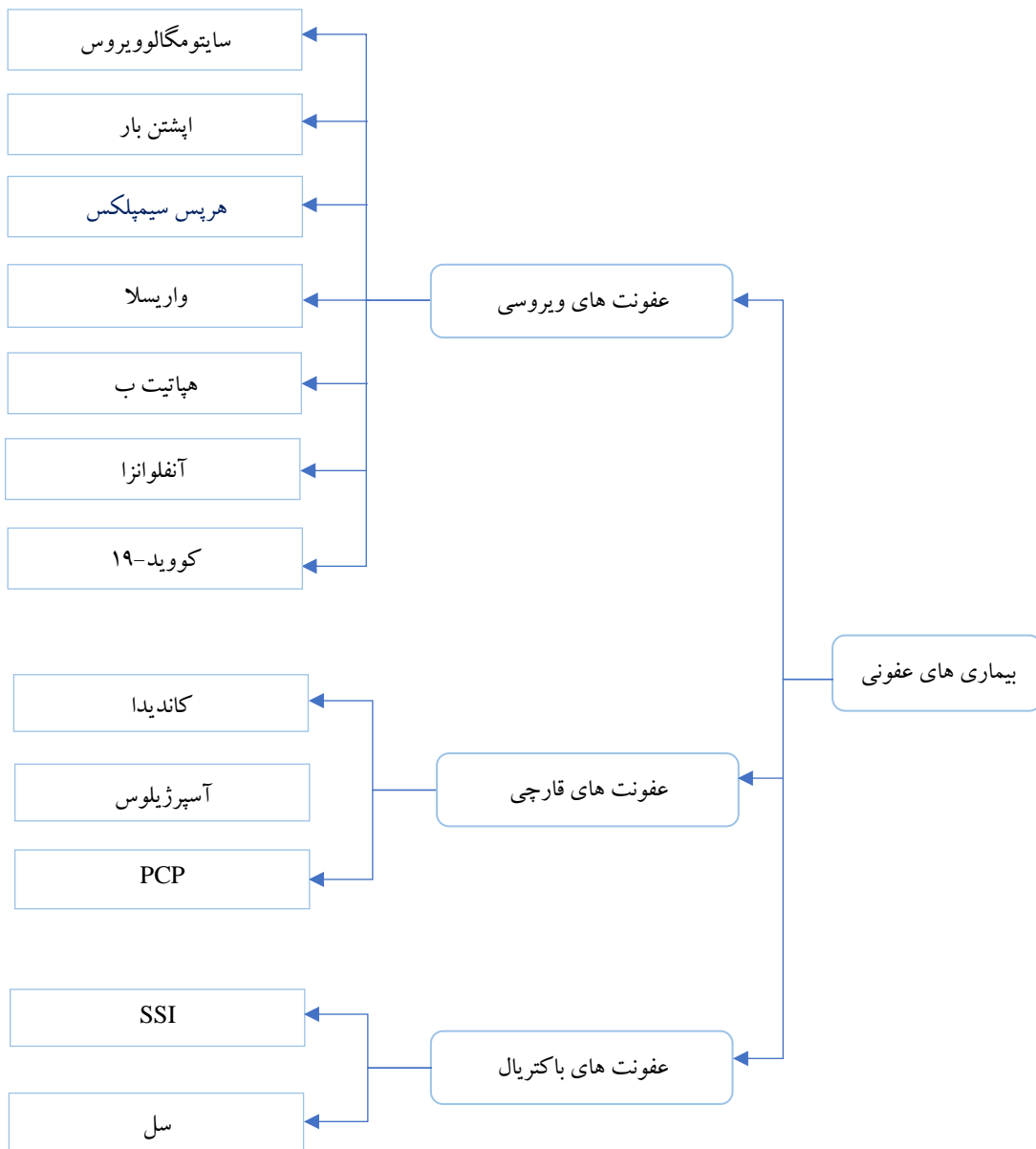
بروز ترومبوز ورید پورت به صورت زودرس در مقایسه با HAT کمتر است. در فاز اولیه PVT، علائم و نشانه ها به ندرت بروز می کند، اما متعاقباً ممکن است ایسکمی کبدی همراه با نارسایی حاد کبد (در صورت تحمل نامناسب)، یا پورتال هایپرتنشن (در صورت تحمل مناسب) ایجاد شود (۲). ریسک فاکتورهای بروز PVT در جدول شماره ۹ آورده شده اند. در الگوریتم شماره ۱۵ رویکرد کلی به درمان ترومبوز ورید پورت ارائه شده است.



فصل چهارم: پیشگیری و درمان عفونت ها پس از پیوند کبد کودکان

پروتکل هایی که در این فصل ارائه می گردند، در الگوریتم شماره ۱۷ تا ۳۵ ارائه شده اند.

الگوریتم شماره ۱۶- فهرست پروتکل های پیشگیری و درمان عفونت های مختلف پس از پیوند کبد کودکان



عفونت های ویروسی

پیشگیری و درمان عفونت سایتومگالوویروس (CMV¹⁷)

پیشگیری

وضعیت سرولوژی CMV IgG درگیرنده و دهنده پیوند عامل موثری در انتخاب روش پیشگیری و مدت زمان آن پس از جراحی پیوند است. بیماران با سرولوژی دهنده -/گیرنده - کمترین ریسک ابتلا را پس از پیوند دارا می باشند. بیماران با سرولوژی، دهنده -/گیرنده + و دهنده +/گیرنده + دارای ریسک متوسط و بیماران با سرولوژی دهنده +/گیرنده - بالاترین ریسک ابتلا را دارا می باشند. در کودکان زیر ۱۸ ماه به علت احتمال انتقال آنتی بادی های مادری به کودک، نتیجه تست سرولوژی بیمار ممکن است به صورت کاذب مثبت شود. بنابراین مطابق توصیه منابع، در کودکان زیر ۱۲ ماه در صورت مثبت بودن سرولوژی، بیمار در زیر گروه با ریسک بالاتر قرار خواهد گرفت (۲۷). به عنوان مثال اگر کودک از جهت سرولوژی + و دهنده ارگان نیز از جهت سرولوژی + باشد، بیمار در زیر گروه "دهنده +/گیرنده -" قرار می گیرد و اگر دهنده ارگان از جهت سرولوژی - باشد، بیمار در زیر گروه "دهنده -/گیرنده +" قرار می گیرد.

نحوه پیشگیری از عفونت CMV در الگوریتم شماره ۱۷ به طور کامل توضیح داده شده است (۲۸). بیماران با وضعیت سرولوژی "دهنده -/گیرنده -"، نیازمند دریافت رژیم پروفیلاکسی نمی باشند و به علت ریسک ابتلا به *de novo* CMV اکتسابی از جامعه، چک CMV PCR به صورت ماهیانه به مدت حداقل ۶ ماه پیشنهاد می شود. برای سایر بیماران با سرولوژی هایی غیر از "دهنده -/گیرنده -" و/یا برای بیماران دریافت کننده تایمواگلوبولین در رژیم اینداکشن، سه روش پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروس، روش Pre-emptive و روش هیبرید جهت پیشگیری از عفونت CMV در دسترس است. هیچ کارآزمایی بالینی در کودکان اثربخشی این سه روش را با یکدیگر مقایسه نکرده است، ولیکن مطالعات گذشته نگر حمایت برابری را از این سه روش ارائه می دهند و هر سه روش توصیه می شود (۲۷). بنابر برخی منابع در بیماران با ریسک بالاتر یعنی بیماران "دهنده +/گیرنده -" و/یا بیماران دریافت کننده تایمواگلوبولین در رژیم اینداکشن با هر سرولوژی، روش پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروس ارجح است (۲، ۲۹) و در صورت عدم تحمل داروهای ضد ویروس می توان از دو روش دیگر استفاده کرد. جزئیات سه روش مذکور در ادامه آورده شده است.

■ روش پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروس: در صورت نیاز به پیشگیری اولیه، داروی ضد ویروس بایستی بلافاصله بعد از پیوند و تا حداکثر ۱۰ روز بعد از پیوند شروع شود. داروهای ضد ویروس مورد استفاده جهت پیشگیری عفونت سایتومگالوویروس، گانسیکلوویر و وال گانسیکلوویر هستند. اگرچه دیتاهای کمتری در خصوص اثر بخشی وال گانسیکلوویر در پروفیلاکسی و درمان عفونت سایتومگالوویروس در کودکان در مقایسه با بزرگسالان وجود دارد، این دارو 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 ایجاد تحمل خوراکی بیمار، دارو به وال گانسیکلوویر تغییر داده شود. با توجه به دفع کلیوی این داروها، در نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز دارند. طول دوره پروفیلاکسی در مراکز مختلف متفاوت است. توصیه می شود مصرف داروها حداقل به مدت ۳ ماه در بیماران با

¹⁷ Cytomegalovirus

ریسک متوسط ادامه داده شود. در بیماران با ریسک بالا می توان رژیم پروفیلاکسی را تا ۶ ماه ادامه داد. برای بیماران با ریسک بالا به علت نگرانی از بروز عفونت حین دریافت پروفیلاکسی، طی یک ماه اول پس از پیوند می توان CMV PCR را به صورت هفتگی چک کرد و تا زمان دریافت داروی ضد ویروس به صورت ماهانه ادامه داد. در تمامی بیماران با ریسک متوسط تا بالا، پس از اتمام دوره پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروس، به علت ریسک late-onset CMV طی ۳ ماه اول پس از قطع داروی ضد ویروس، چک CMV PCR به صورت ماهانه به مدت حداقل ۳ ماه توصیه می شود.

■ **روش Pre-emptive:** در این روش CMV PCR به صورت هفتگی تا ۱۲ هفته بعد از پیوند پایش می شود و در صورت مثبت شدن، درمان عفونت سایتومگالوویروس با دوز درمانی گانسیکلوویر یا وال گانسیکلوویر آغاز می شود. بار ویروسی هدف جهت شروع درمان بهتر است در هر مرکز بر اساس شرایط اپیدمیولوژیک آن مرکز انتخاب شود (جدول شماره ۱۲). جهت کاهش هزینه می توان پایش بار ویروس را به روش کیفی انجام داد و در صورت مثبت شدن، جهت تعیین بار ویروس برای شروع درمان و همچنین ارزیابی پاسخ به درمان از روش کمی استفاده کرد. از مزایای این روش نسبت به سایر روش ها می توان به کاهش عارضه دارویی و همچنین ریسک بالقوه پایین تر برای بروز مقاومت اشاره کرد. در مقابل افزایش هزینه های آزمایشگاهی از معایب این روش است. ■ **روش هیبرید:** شامل یک دوره کوتاه پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروس و سپس مانیتور کردن بار ویروسی به صورت متناوب است. در این روش درمان پروفیلاکسی مطابق روش قبل شروع شده و به مدت ۲ تا ۴ هفته ادامه داده می شود. پس از آن چک CMV PCR به صورت هفتگی حداقل به مدت ۳ تا ۴ ماه صورت می گیرد.

پیشگیری از عفونت CMV پس از درمان ریجکشن هر زمان پس از پیوند

در بیمارانی که جهت درمان رد پیوند، پالس استروئید و/یا تایموجلوبولین دریافت می کنند، می توانند از داروهای آنتی وایرال یا روش Pre-emptive جهت پیشگیری از عفونت CMV استفاده کنند. در صورت انتخاب روش پروفیلاکسی دارویی پیشنهاد می شود در صورت دریافت تایموجلوبولین پروفیلاکسی با (وال) گانسیکلوویر به مدت ۳ ماه در نظر گرفته شود. در صورت دریافت پالس استروئید بسته به شدت ریجکشن و دوز استروئید پروفیلاکسی دارویی به مدت ۱ تا ۳ ماه برای بیمار انجام شود.

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:
 - سندروم سایتومگالوویروس: عفونت سایتومگالوویروس همراه با علائم سیستمیک مانند تب، ضعف، لکوپنی و غیره
 - سایتومگالوویروس اندام های 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 ۱۸ به تفصیل توضیح داده شده است (۲۸). در بیماران با عفونت CMV بدون علامت یا بیماری CMV خفیف تا متوسط به شرط قابل اعتماد بودن جذب گوارشی، می توان دوز درمانی را با وال گانسیکلوویر خوراکی شروع کرد. در کودکان با بیماری CMV شدید، عفونت تهدید کننده حیات، شمارش ویروسی خیلی بالا، عفونت مهاجم به بافت ها و یا عدم اعتماد به جذب گوارشی داروها، درمان با گانسیکلوویر وریدی شروع می گردد و پس از پایدار شدن شرایط

بیمار می توان دارو را به وال گانسیکلویر خوراکی تغییر داد. درمان های کمکی که می توان در کنار درمان ضدویروس در نظر گرفت شامل کاهش ایمونوساپرشن بیمار در صورت امکان (به ویژه در نوع شدید بیماری، بار ویروسی بالا و بیماران لکوپنیک) و استفاده از IVIG یا CMV-IgG در نوع شدید بیماری و/یا نوزادان کم سن تر است (۳۰). CMV PCR باید به صورت هفتگی چک شود و تا زمان برقراری تمامی شرایط زیر درمان اینداکشن ادامه پیدا کند:

- برطرف شدن علائم بالینی
 - منفی شدن بار ویروسی حداقل برای ۲ هفته متوالی و یا یک نمونه منفی برای روش های سنجش با حساسیت بالا^{۱۷}
 - دریافت داروی ضد ویروس حداقل به مدت ۲ هفته
- پیشگیری ثانویه با داروهای ضد ویروس به صورت روتین بعد از اتمام دوره درمان با آنتی ویروس پیشنهاد نمی شود. بیماران با ایزودهای راجعه یا CMV DNAemia (حداقل ۲ ایزود) ممکن است از پروفیلاکسی ثانویه با داروهای ضد ویروس سود ببرند (۲۶). طول مدت پروفیلاکسی بطور دقیق مشخص نیست. براساس رژیم ایمونوساپرشن بیمار، سن، عفونت های فرصت طلب همزمان و سایر ریسک فاکتورها طول دوره پروفیلاکسی ثانویه بین یک تا سه ماه ممکن است متغیر باشد. همچنین تغییر رژیم ایمونوساپرشن بیمار به رژیم های بر پایه مهار کننده mTOR، ممکن است موثر باشد.
- در صورت ثابت ماندن یا افزایش بار ویروسی ۲ هفته بعد از شروع درمان دارویی با دوز مناسب و یا عدم بهبود علائم بالینی ۲ هفته بعد از درمان دارویی با دوز مناسب به عفونت یا بیماری رفرکتوری یا مقاومت دارویی شک خواهیم کرد. در این صورت کاهش ایمونوساپرشن بیمار و در صورت امکان انجام تست های ژنوتیپی (UL97, UL54) برای سنجش مقاومت دارویی پیشنهاد می شود. درمان امپریک تا زمان آماده شدن نتایج تست ژنوتایپ به صورت زیر در نظر گرفته شود:
- عفونت غیر شدید: گانسیکلویر با دو برابر دوز درمانی
 - عفونت شدید: شروع فوسکارنت با دوز درمانی و قطع گانسیکلویر

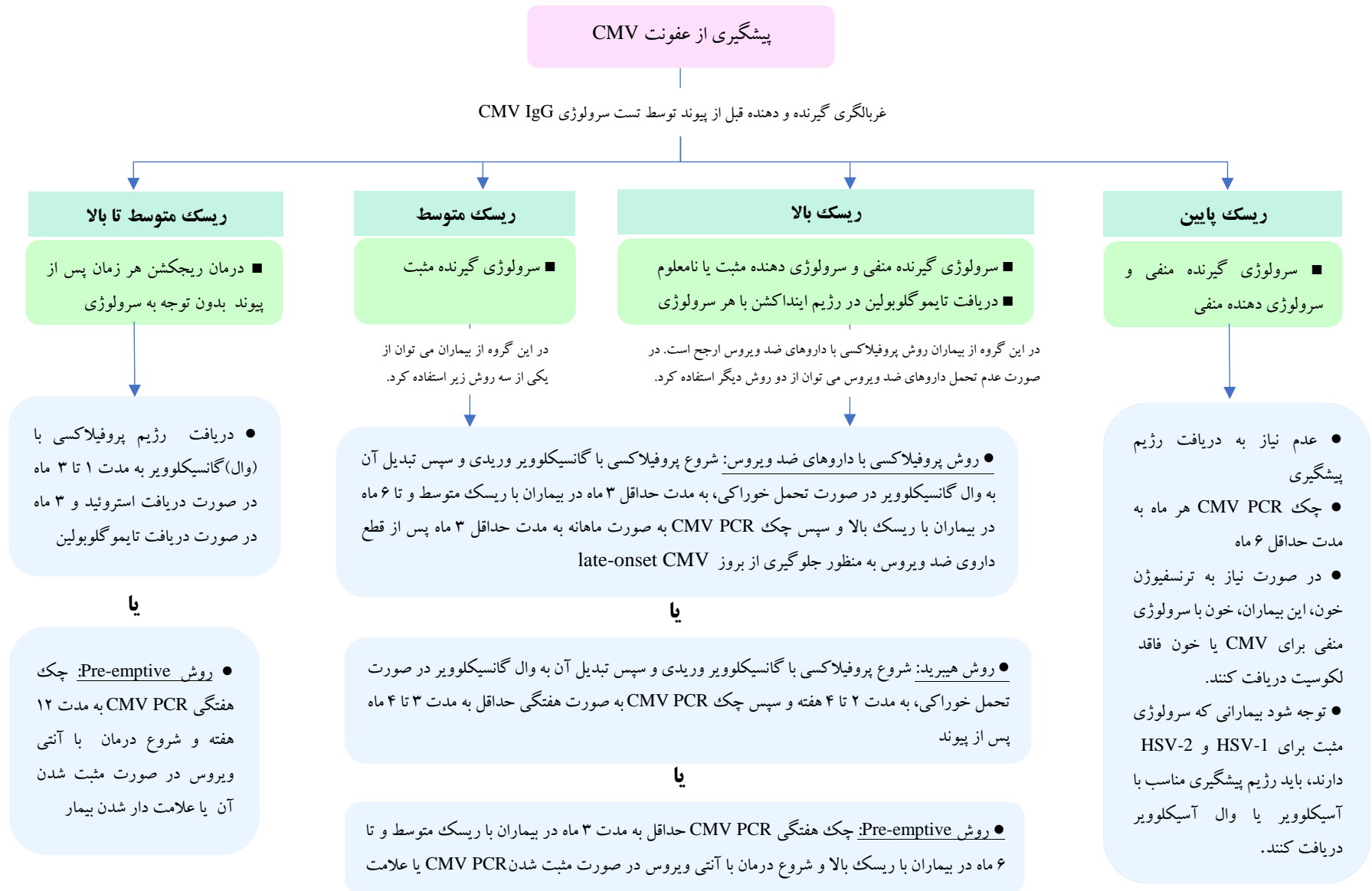
از آنجایی که ابتلا به سایتومگالوویروس از ریسک فاکتورهای عفونت PCP محسوب می گردد، پروفیلاکسی PCP با کوتریموکسازول در زمان ابتلا به سایتومگالوویروس توصیه می شود. برای موارد مزمن CMV، پروفیلاکسی با کوتریموکسازول به صورت مادام العمر ادامه داده شود (مراجعه به الگوریتم شماره ۳۰).

| جدول شماره ۱۲- کات آف مورد استفاده برای شروع درمان در کودکان پس از پیوند کبد | | |
|--|--|--|
| نوع تست | بیماران بدون علامت | بیماران علامت دار |
| CMV PCR | ● شروع درمان در صورت بار ویروسی بالای ۵۰۰ IU/ml ● در صورت بار ویروسی قابل اندازه گیری زیر ۵۰۰ IU/ml، یک هفته بعد مجدداً CMV PCR چک شود و در صورت وجود روند افزایشی، درمان شروع شود. | در صورت داشتن علائم، درمان با هر مقدار بار ویروسی یا آنتی ژن قابل اندازه گیری شروع گردد. |
| pp65 | شروع درمان در صورت مقادیر بالای ۱ در ۵۰۰۰۰ سلول | |

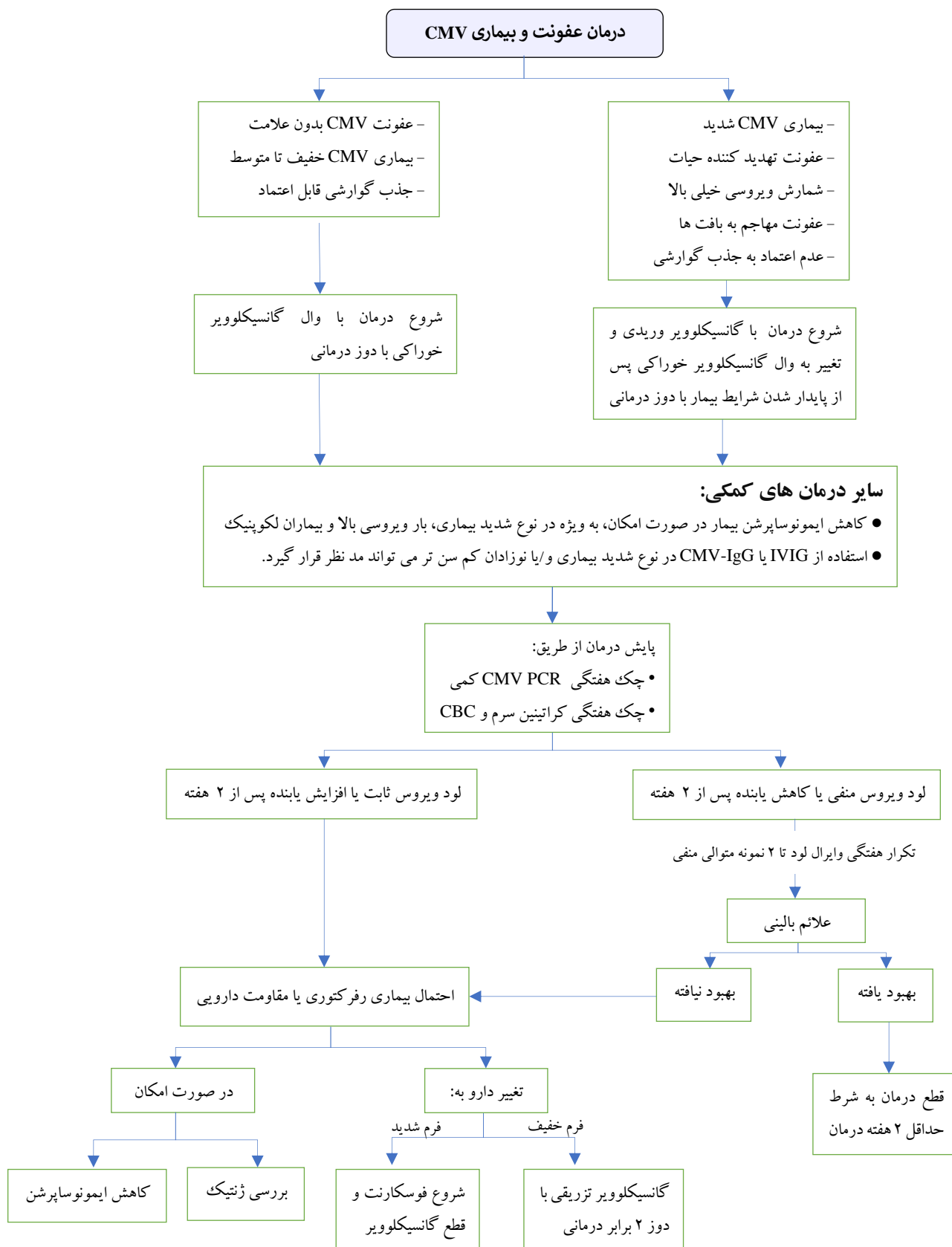
توجه شود در برخی مراکز لود ویروس به صورت Copy/ml گزارش می شود. ضریب تبدیل Copy/ml به IU/ml برای کیت های مختلف متفاوت و بین

^{۱۷} ۱،۵ تا ۱،۸ باشد. روش های با حساسیت بالا روش هایی هستند که حداقل میزان سنجش کمی (Lower Limit of Quantification) آنها کمتر از ۲۰۰ IU/ml باشد.

الگوریتم شماره ۱۷- پیشگیری از عفونت CMV در کودکان دریافت کننده پیوند کبد



* برای بیماران با ریسک بالا به علت نگرانی از بروز عفونت حین دریافت پروفیلاکسی، طی یک ماه اول پس از پیوند CMV PCR به صورت هفتگی چک شود و تا زمان دریافت داروی ضد ویروس به صورت ماهانه ادامه داده شود.



دوزینگ وال گانسیکلوویر در جهت پیشگیری و درمان سایتومگالوویروس

جهت تنظیم دوز وال گانسیکلوویر در کودکان از BSA بیمار و کلیرانس کراتینین استفاده خواهیم کرد:

قدم اول: محاسبه مساحت سطح بدن بیمار

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$$

قدم دوم: محاسبه کلیرانس کراتینین بر اساس فرمول اصلاح شده شواترز

$$CrCl (mL/minute/1.73 m^2) = [k \times \text{height (cm)}] \div SCr (mg/dl)$$

| جدول شماره ۱۳ - ضرایب k در فرمول شواترز اصلاح شده | |
|--|------|
| سن و جنس بیمار | k |
| کودکان کمتر از یک سال با وزن تولد پایین برای سن حاملگی | ۰,۳۳ |
| کودکان کمتر از یک سال با وزن تولد مناسب برای سن حاملگی | ۰,۴۵ |
| کودکان یک تا دو سال | ۰,۴۵ |
| کودکان پسر دو تا سیزده سال | ۰,۵۵ |
| کودکان دختر دو تا شانزده سال | ۰,۵۵ |
| کودکان پسر سیزده تا شانزده سال | ۰,۷ |

قدم سوم: محاسبه دوز وال گانسیکلوویر بر اساس فرمول زیر

$$\text{Dose (mg)} = 7 \times BSA \times CrCl$$

- برای پروفیلاکسی دوز محاسبه شده به صورت یکبار در روز و برای درمان عفونت دوز محاسبه شده به صورت دو بار در روز تجویز شود.

- ماکزیمم دوز مورد استفاده در هر دوز ۹۰۰ میلی گرم است.

- در بیمارانی که کلیرانس کراتینین بیشتر از $150 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ محاسبه می شود، عدد ۱۵۰ در فرمول قرار داده شود.

دوزینگ گانسیکلوویر در جهت پیشگیری و درمان سایتومگالوویروس

دوز گانسیکلوویر در رژیم های پروفیلاکسی 5 mg/kg روزانه و در رژیم های درمانی 5 mg/kg دو بار در روز به صورت وریدی است. از آنجایی که در کودکان با نارسایی کلیوی توصیه مشخص و دقیقی برای تنظیم دوز گانسیکلوویر وجود ندارد، تنظیم دوز کلیوی بر اساس تجربه در بزرگسالان صورت می گیرد.

جدول شماره ۱۴ - تنظیم دوز گانسیکلوویر در نارسایی کلیوی

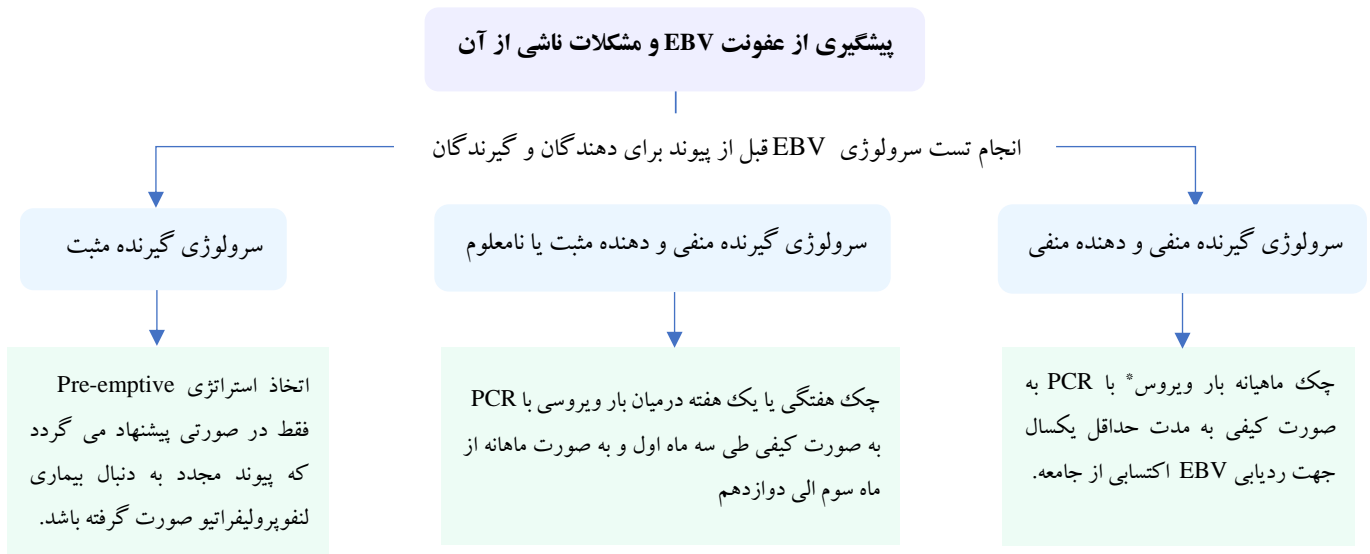
| دوز درمانی | دوز پروفیلاکسی | فیلتراسیون گلومرولی (eGFR) |
|---|--|----------------------------|
| ۵ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت | ۵ mg/kg/dose هر ۲۴ ساعت | GFR \geq 70 ml/ min |
| ۲,۵ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت | ۲,۵ mg/kg/dose هر ۲۴ ساعت | GFR 50 to 69 ml/ min |
| ۲,۵ mg/kg/dose هر ۲۴ ساعت | ۱,۲۵ mg/kg/dose هر ۲۴ ساعت | GFR 25 to 49 ml/ min |
| ۱,۲۵ mg/kg/dose هر ۲۴ ساعت | ۰,۶۲۵ mg/kg/dose هر ۲۴ ساعت | GFR 10 to 24 ml/ min |
| ۱,۲۵ mg/kg/dose سه بار در هفته پس از دیالیز | ۰,۶۲۵ mg/kg/dose سه بار در هفته پس از دیالیز | GFR <10 ml/ min |

پیشگیری و درمان عفونت ناشی از ویروس اپشتین بار (EBV^{۱۸})

در کشورهای در حال توسعه مانند ایران، ۹۰ درصد کودکان تا قبل از ۵ سالگی به ویروس اپشتین بار مبتلا می شوند. در کودکان به دلیل احتمال بالاتر سرولوژی منفی در گیرنده و سرولوژی مثبت در دهنده، ریسک انتقال این عفونت از طریق دهنده افزایش می یابد. آلودگی با ویروس اپشتین بار می تواند از یک عفونت منونوکلئوز ساده تا سندروم های ثانویه ناشی از آن مانند بدخیمی ها را در برگیرد. پیشگیری از ابتلا به عفونت به صورت پایش بیماران، تشخیص زودهنگام در صورت ابتلا و انجام مداخلات زودهنگام است. استفاده از داروهای ضدویروس به منظور پیشگیری از عفونت EBV پس از پیوند مورد مناقشه است. مطابق یک متاآنالیز انجام شده، استفاده از داروهای ضدویروس در بیماران با سرولوژی منفی در کاهش بروز PTLD موثر نیست (۳۱). گایدلاین AST نیز استفاده از داروهای ضدویروس را در بیماران به منظور پیشگیری از عفونت EBV و PTLD مرتبط با آن، توصیه نمی کند (۳۲). از طرف دیگر مطالعاتی در خصوص اثربخشی استفاده از ضدویروس ها در پیشگیری از عفونت اولیه EBV و یا PTLD انتشار یافته اند (۳۳-۳۵). جهت مطالعه جزئیات پیشگیری و درمان ویرمی ناشی از این ویروس به الگوریتم شماره ۱۹ و ۲۰ مراجعه شود (۲۸)د. ابتلا به این ویروس می تواند 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. روش های مختلفی برای این کار مطالعه شده است. ترجیحاً ابتدا دوز CNI کاهش داده شود و در صورت امکان از داروهای مهارکننده mTOR استفاده شود. در صورت عدم پاسخ دهی به درمانهای فوق، در موارد بدخیمی های CD20+ ریتوکسیمب می تواند کمک کننده باشد. در رابطه با بدخیمی ها و نیاز به شروع رژیم شیمی درمانی بهتر است با همکاران انکولوژیست مشاوره انجام شود. جهت مداخلات مربوط به سندروم های ناشی از این بیماری مثل بیماری های لنفوپرولیفراتیو به فصل ششم الگوریتم شماره ۴۲ مراجعه شود.

^{۱۸} Epstein-Barr virus

الگوریتم شماره ۱۹- پیشگیری از عفونت EBV پس از پیوند کبد در کودکان



- به طور کلی مدت زمان مطلوب برای پایش بار ویروسی یک سال اول پس از پیوند است. در صورت عدم رسیدن بار ویروس به سطح پایدار، وجود تغییرات مداوم در رژیم ایمنوساپرشن و تجربه ردهای مکرر پیوند، مانیتورینگ می تواند بیش از یک سال پس از پیوند ادامه یابد.
- در صورت علامت دار شدن در هر زمانی، EBV PCR چک گردد.

* در مورد انتخاب نمونه مناسب (پلازما یا خون) برای چک بار ویروسی و نیز میزان بار ویروسی نیازمند اقدامات درمانی، اتفاق نظر وجود ندارد.

الگوریتم شماره ۲۰- اقدامات درمانی در صورت بروز وایرمی قابل ردیابی



در صورت ایجاد وایرمی، مانیتورینگ بار ویروس به صورت کمی در فاز اولیه عفونت حاد، هفتگی انجام شده و سپس فاصله چک بار ویروس تا زمان رسیدن وایرمی به سطح پایدار، افزایش یابد.



پیشگیری

در صورت بروز عفونت هرپس سیمپلکس در بیماران پیوندی، علائم بالینی شدیدتر و پاسخ به درمان کمتر از افراد عادی خواهد بود، بنابراین پیشنهاد می شود این بیماران جهت پیشگیری از عفونت هرپس، داروی ضد ویروس دریافت کنند. بیمارانی که اندیکاسیون دریافت (وال) گانسیکلوویر برای پیشگیری از عفونت سایتومگالوویروس یا اپشتین بار دارند، به دلیل پوشش هرپس توسط این داروها، نیاز به تجویز داروی دیگری برای پیشگیری از عفونت هرپس ندارند. در بیمارانی که کاندید دریافت رژیم پروفیلاکسی برای عفونت CMV نمی باشند، در صورتی که دارای سرولوژی مثبت HSV-1 و HSV-2 باشند، نیاز به دریافت دارو برای پیشگیری از عفونت هرپس دارند. در گیرندگان با سرولوژی منفی که از دهنده با سرولوژی مثبت هرپس عضو دریافت می کنند، به علت ریسک انتقال هرپس از طریق ارگان می توانند با نظر سرویس معالج کاندید دریافت پروفیلاکسی شوند (۲۸). بیمارانی که به دلیل رد مزمن تایموگلوبولین دریافت می کنند، در صورتی که جهت پروفیلاکسی عفونت CMV (وال) گانسیکلوویر دریافت نکنند، بایستی جهت پروفیلاکسی عفونت هرپس سیمپلکس (وال) آسیکلوویر دریافت کنند. حداقل مدت زمان پروفیلاکسی ۱ ماه است (مراجعه به الگوریتم شماره ۲۱) (۳۶). علاوه بر این، بیمارانی که کاندید دریافت بورتزومیب یا ریتوکسیمب می شوند، در ریسک فعال شدن هرپس ویروس قرار دارند و پیشنهاد می شود در طی درمان با این داروها پروفیلاکسی دارویی دریافت کنند (۲۵).

درمان

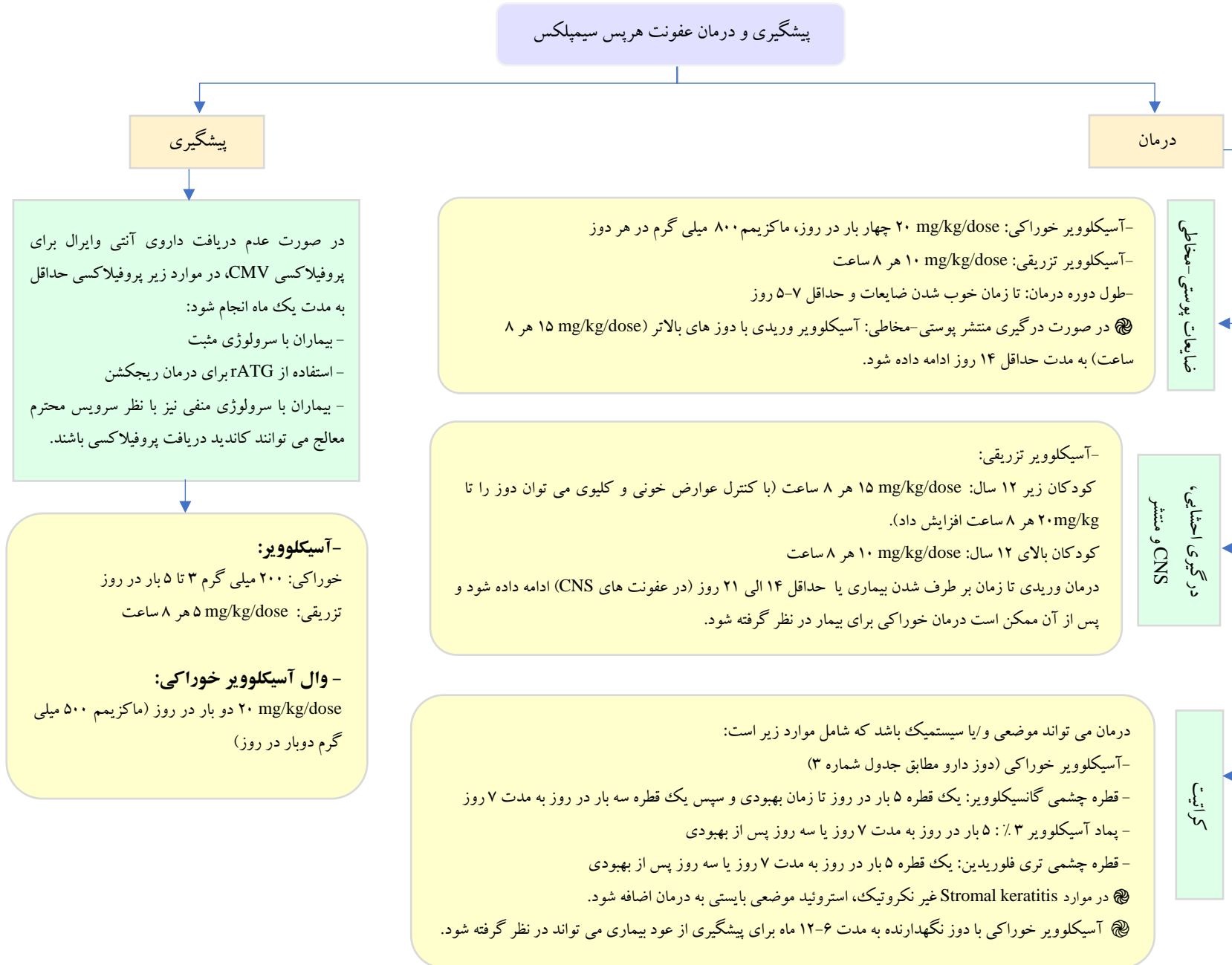
- درگیری پوستی-مخاطی: درمان با آسیکلوویر خوراکی یا تزریقی می تواند در نظر گرفته شود. تصمیم گیری برای استفاده از فرم خوراکی یا تزریقی بر اساس شدت ایموساپرسیو بودن بیمار، شک به انتشار و امکان جذب خوراکی گرفته می شود. طول دوره درمان تا زمان خوب شدن ضایعات و حداقل ۷-۵ روز است. در صورت درگیری منتشر پوستی-مخاطی، آسیکلوویر وریدی با دوز های بالاتر (۱۵ mg/kg هر ۸ ساعت) به مدت حداقل ۱۴ روز ادامه داده شود (۳۶).

- درگیری احشایی، CNS و منتشر: از آسیکلوویر تزریقی با دوز ۱۵ mg/kg هر ۸ ساعت استفاده شود. در کودکان زیر ۱۲ سال با کنترل عوارض خونی و کلیوی می توان دوز را تا ۲۰ mg/kg هر ۸ ساعت افزایش داد. در این موارد طول دوره درمان وریدی تا زمان بر طرف شدن بیماری یا حداقل ۱۴ الی ۲۱ روز (در عفونت های CNS) است و پس از آن ممکن است درمان خوراکی برای بیمار در نظر گرفته شود (۳۶).

- کراتیت: یکی دیگر از محل هایی را که HSV می تواند درگیر کند چشم است. در صورت درگیری چشمی با سرویس چشم پزشکی مشاوره انجام شود. درمان کراتیت هرپسی می تواند موضعی و/یا سیستمیک باشد. در درگیری اپیتلیوم از داروهای ضد ویروس موضعی استفاده می شود و نیازی به استفاده از داروهای ضد ویروس سیستمیک و یا استروئید نیست. در موارد Stromal keratitis، استروئید موضعی در کنار درمان ضد ویروس باید مورد استفاده قرار گیرد. در این موارد برای پیشگیری از عود بیماری درمان پروفیلاکسی برای ۶ ماه با آسیکلوویر خوراکی با دوز نگهدارنده توصیه می شود (مراجعه به جدول شماره ۱۵) (۳۷).

مقاومت: در مواردی که شک به مقاومت بر اساس سابقه و عدم پاسخ به دوز بالای آسیکلوویر قویاً مطرح باشد، درمان جایگزین پیش از اثبات مقاومت دارویی باید شروع گردد. درمان های جایگزین در موارد مقاومت شامل فوسکارنت وریدی، سیدوفوویر وریدی و موضعی، تری فلوریدین موضعی و ایمیکوئیمود ۵٪ موضعی است. همچنین در موارد مقاومت به آسیکلوویر در صورت امکان می توان دوز داروهای ایمونوساپرسیو بیمار را کاهش داد (۳۶). طول دوره درمان بر اساس پاسخ بالینی بیمار تعیین می شود.

درمان سرکوب کننده مزمن: در بیمارانی که ۲ یا بیش از ۲ اپیزود عود را پس از قطع داروی ضد ویروس تجربه می کنند، درمان ضد ویروس سرکوب کننده می تواند تا زمان کاهش ایمونوساپرشن بیمار ادامه پیدا کند. در بیمارانی که مکرراً دچار اپیزود های عود می شوند درمان ضد ویروس سرکوب کننده می تواند تا سال ها ادامه پیدا کند. این رویکرد در مقایسه با درمان اپیزودی با ریسک کمتری برای بروز HSV مقاوم به آسیکلوویر همراه است (۳۶). دوز آسیکلوویر در این شرایط در کودکان کمتر از ۱۲ سال ۲۰ mg/kg دو بار در روز (ماکزیمم ۴۰۰ میلی گرم در هر دوز) و در کودکان بالای ۱۲ سال ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز است.



جدول شماره ۱۵- دوز آسیکلوویر در درمان و پروفیلاکسی ثانویه در کراتیت چشمی هرپسی

| سن | دوز درمانی | دوز نگهدارنده |
|---------------------|----------------------------|----------------------------|
| تا ۱۸ ماهگی | ۱۰۰ میلی گرم سه بار در روز | ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز |
| ۱۸ ماهگی تا ۳ سالگی | ۲۰۰ میلی گرم سه بار در روز | ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز |
| ۳ تا ۶ سالگی | ۳۰۰ میلی گرم سه بار در روز | ۳۰۰ میلی گرم دو بار در روز |
| بزرگتر از ۶ سال | ۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز | ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز |

جدول شماره ۱۶ - تنظیم دوز آسیکلوویر در نارسایی کلیوی

| عملکرد کلیه | دوز پیشنهادی |
|--|--|
| CrCl >50 mL/minute/1.73 m ² | تنظیم دوز نیاز نیست. |
| CrCl 25 to 50 mL/minute/1.73 m ² | تجویز دوز معمول هر ۱۲ ساعت |
| CrCl 10 to <25 mL/minute/1.73 m ² | تجویز دوز معمول هر ۲۴ ساعت |
| CrCl <10 mL/minute/1.73 m ² | تجویز ۵۰ درصد دوز معمول هر ۲۴ ساعت |
| همودیالیز روتین | ۵ mg/kg/dose هر ۲۴ ساعت، تجویز پس از همودیالیز |
| دیالیز صفاقی | ۵ mg/kg/dose هر ۲۴ ساعت |
| CRRT | ۱۰ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت |

پیشگیری و درمان عفونت واریسلا زوستر (VZV^{۲۰}) و هرپس زوستر

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

عفونت واریسلا زوستر (آبله مرغان) ناشی از اولین مواجهه ی فرد با ویروس است. بیشتر در کودکان و بزرگسالانی که تا به حال با ویروس مواجهه نداشته اند دیده می شود. علائم آن شامل تب و راش وزیکولار خارش دار خصوصاً در ناحیه ی صورت و تنه است ولی در بیماران پیوندی می تواند 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.

^{۲۰} *Varicella zoster virus*

عفونت هرپس زوستر (زونا) ناشی از فعال شدن مجدد ویروس است که بیشتر در سنین بالای ۶۵ سال و در افرادی که داروهای سرکوب کننده ی قوی سیستم ایمنی دریافت می کنند دیده می شود. علائم آن مانند عفونت واریسلا زوستر ولی شدیدتر است و ممکن است راش ها در سراسر بدن منتشر شوند. عفونت هرپس زوستر می تواند منجر به بروز مشکلات ثانویه ای مانند انتشار ویروس در بدن، درگیری ارگان ها و دردهای نوروپاتییک بعد از عفونت شود.

پیشگیری

قبل از پیوند، کودکان کاندید پیوند از نظر سرولوژی واریسلا زوستر بررسی شوند و با توجه به نتیجه ی آن واکسینه شوند (مراجعه به فصل ۵). توجه شود که جهت کاهش چرخه ویروس لازم است تمام نزدیکان و اعضای خانواده بیمار نیز در صورتی که سرولوژی منفی داشته باشند و منعی برای دریافت واکسن VZV نداشته باشند، واکسن دریافت کنند. همچنین تمام نزدیکان و اعضای خانواده که کاندید دریافت واکسن هرپس زوستر هستند نیز بایستی واکسن دریافت کنند (۳۸). داروهایی که برای پیشگیری از سایتومگالوویروس یا هرپس سیمپلکس شامل (وال) گانسیکلوویر و یا (وال) آسیکلوویر تجویز می شوند بر پیشگیری از واریسلا هم موثر هستند. چنانچه بیمار از نظر سرولوژی مثبت باشد و برای پیشگیری از CMV و یا HSV کاندید دریافت آنتی وایرال نباشد، (وال) آسیکلوویر به مدت یک ماه بعد از پیوند تجویز می شود. 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 ایمونوپروفیلاکسی و یا داروی ضدویروس با دوز درمانی دریافت کند (۳۹،۳۸،۲۸). جهت مشاهده جزئیات به الگوریتم شماره ۲۲ مراجعه شود.

درمان

تشخیص عفونت غالباً بالینی بوده ولی در بیماران با سیستم ایمنی سرکوب شده ممکن است از روش های آزمایشگاهی مانند یافتن ویروس در ترشحات و زیکول ها یا خون با متد PCR استفاده شود. درمان آبله مرغان در این بیماران به صورت وریدی با آسیکلوویر آغاز می شود و پس از قطع تب، بهبود قابل توجه بیمار و در صورت عدم ایجاد ضایعه جدید، می توان دارو را به فرم خوراکی تغییر داد. طول درمان معمولاً ۷-۱۰ روز یا تا خشک شدن ضایعات می باشد. همچنین می توان از آنتی هیستامین ها برای کاهش خارش و از استامینوفن برای کنترل تب استفاده کرد. استفاده از NSAID ها به علت احتمال ارتباط با عفونت های استرپتوکوکی پوستی توصیه نمی شود (۳۹). در صورت بروز هرپس زوستر یا زونا لوکالیزه، درمان در کودکان بالای ۲ سال به صورت خوراکی با (وال) آسیکلوویر و در کودکان زیر ۲ سال با آسیکلوویر تزریقی انجام می شود. درمان بایستی سریعاً شروع گردد و حداقل ۷ روز یا تا خشک شدن ضایعات ادامه یابد. درمان زونای منتشر و بیماری تهاجمی به بافت ها با آسیکلوویر وریدی برای حداقل ۷ روز و یا تا زمان شروع بهبود علائم بیمار و عدم تشکیل ضایعات جدید انجام می شود و سپس تغییر به فرم خوراکی طبق شرایط بیمار انجام می شود. در بیماران با درگیری های گسترده یا درگیری CNS طول مدت درمان وریدی ممکن است طولانی تر باشد (۳۹). جهت مشاهده جزئیات درمان به الگوریتم شماره ۲۳ مراجعه شود.



* تعریف تماس قابل توجه:

- در محیط های سرپایی: اقامت در خانه با فرد بیمار و یا تماس رودر رو بیش از ۵ دقیقه در اتاق های بازی سر پوشیده
- در بیمارستان: قرار گرفتن در اتاق ۲ تا ۴ تخته با فرد بیمار یا تماس رو در رو با کادر درمان مبتلا یا ناقل

الگوریتم شماره ۲۳ - درمان عفونت واریسلا زوستر و هرپس زوستر در کودکان پس از پیوند

درمان عفونت واریسلا پس از پیوند

واریسلا زوستر یا آبله مرغان

- آسیکلوویر وریدی 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، می توان دارو را به فرم خوراکی تغییر داد.
- طول درمان: معمولاً ۷-۱۰ روز یا تا خشک شدن ضایعات
- در صورت استفاده از آسپرین، به جهت افزایش ریسک سندروم ری آسپرین بیمار موقتاً قطع گردد.
- کاهش ایمونوساپشن بیمار در صورت امکان
- مصرف IVIG یا ایمونوگلوبولین واریسلا به جز در شرایط عفونت تهدید کننده حیات، به طور معمول پیشنهاد نمی شود.

هرپس زوستر یا زونا

زونای منتشر، بیماری تهاجمی به بافت مانند مغز، چشم، گوش یا سندرم رامسی-هانت

- آسیکلوویر وریدی با دوز 10 mg/kg هر ۸ ساعت
- درمان وریدی برای حداقل ۷ روز یا تا زمان شروع بهبود علائم بیمار و عدم تشکیل ضایعات جدید ادامه یابد و سپس تغییر به فرم خوراکی طبق شرایط بیمار انجام شود. در بیماران با درگیری های گسترده یا درگیری CNS طول مدت درمان وریدی ممکن است طولانی تر باشد.
- در صورت درگیری چشم، جهت تصمیم گیری در خصوص مدت زمان درمان با آنتی وایرال و استفاده از کورتیکواستروئید ها به سرویس چشم پزشکی مشاوره داده شود.

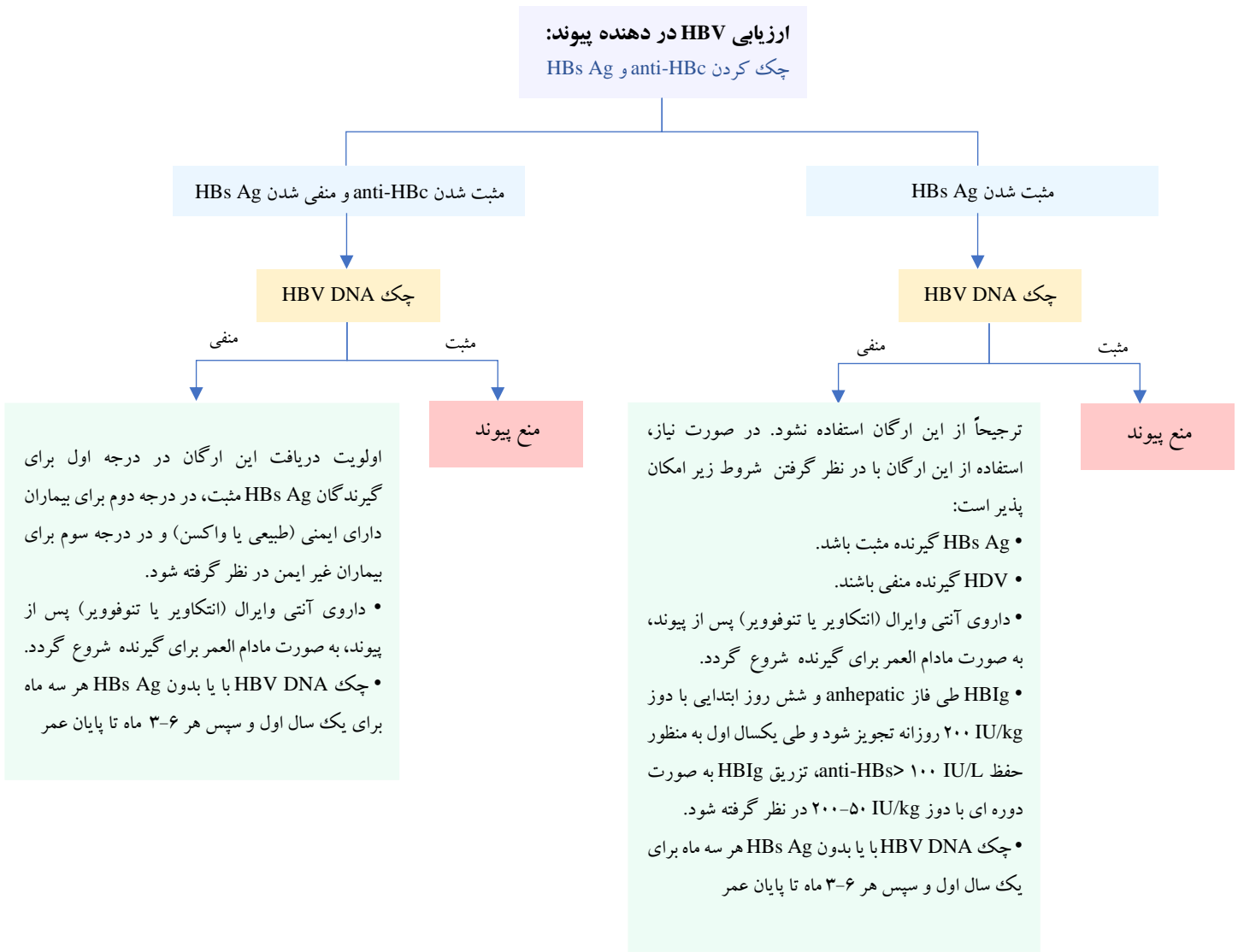
زونای لوکالیزه پوستی

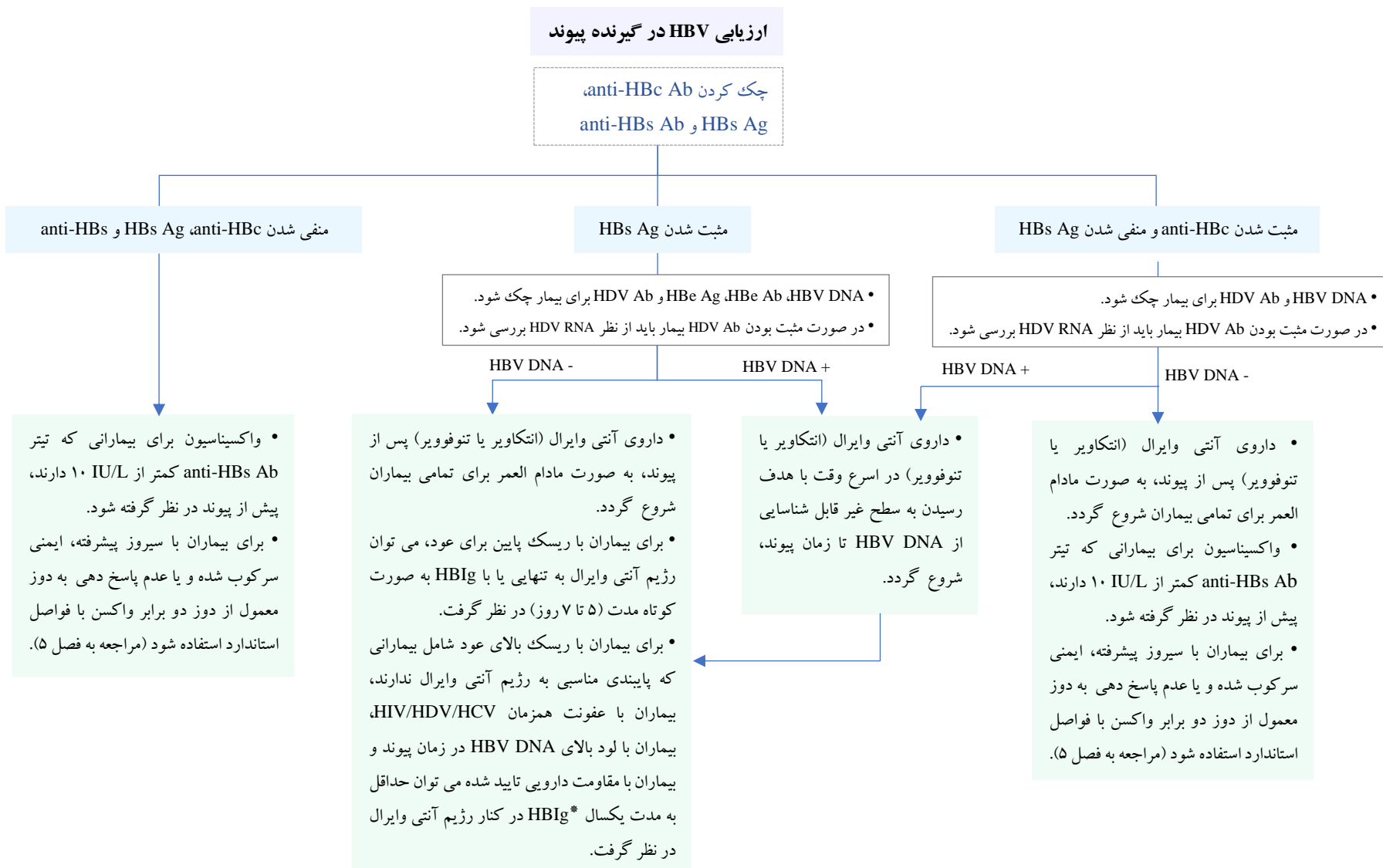
- آسیکلوویر
- کودکان کوچکتر از ۲ سال: آسیکلوویر وریدی 10 mg/kg هر ۸ ساعت
- کودکان بالای ۲ سال: آسیکلوویر خوراکی 20 mg/kg چهار بار در روز، حداکثر ۸۰۰ میلی گرم در هر دوز
- وال آسیکلوویر
- در کودکان ۲ تا ۱۸ سال می تواند با دوز mg/kg ۱۰ هر ۸ ساعت (ماکزیمم ۱ گرم هر ۸ ساعت) مورد استفاده قرار گیرد.
- طول درمان: شروع سریع و ادامه حداقل ۷ روز یا تا خشک شدن ضایعات

عفونت هپاتیت ب (HBV^{۲۱})

پیوند کبد در زمینه سیروز یا کارسینوم هپاتوسلولار ناشی از عفونت هپاتیت B در کودکان بسیار نادر است. اهمیت HBV پس از پیوند کبد کودکان، به علت خطر فعال شدن مجدد یا عفونت de novo است. بیماری‌هایی که تکثیر فعال ویروس در آنها وجود دارد یا شواهد سرولوژیکی از تماس قبلی با ویروس دارند، در معرض خطر فعال شدن مجدد عفونت به علت سرکوب سیستم ایمنی قرار می‌گیرند. از طرفی دهنده‌های ناقل HBV، عامل اصلی عفونت de novo محسوب می‌شوند. بنابراین گیرندگان و دهنندگان بایستی پیش از پیوند تحت غربالگری قرار بگیرند و براساس نتایج آن در خصوص انجام پیوند و یا استفاده از داروهای ضد ویروس تصمیم‌گیری شود. در الگوریتم‌های شماره ۲۴ و ۲۵ موارد مربوط به غربالگری و تصمیم‌گیری برای بیماران به تفصیل ارائه شده است.

الگوریتم شماره ۲۴- ارزیابی عفونت هپاتیت B در دهنده پیوند پیش از پیوند





* HBIG طی فاز anhepatic و شش روز ابتدایی با دوز ۲۰۰ IU/kg روزانه تجویز شود و طی یکسال اول به منظور حفظ $\text{anti-HBs} > 100 \text{ IU/L}$ ، تزریق HBIG به صورت دوره ای با دوز ۲۰۰-۵۰ IU/kg در نظر گرفته شود.

داروهای ضد ویروس مورد استفاده در HBV کودکان

تنوفویر و انتکاویر داروهای انتخابی برای پیشگیری و فعال شدن مجدد هپاتیت ب در کودکان با سیستم ایمنی سرکوب شده، می باشند. دوزینگ و تنظیم دوز کلیوی این داروها در جدول شماره ۱۷ آورده شده است. لامیوودین به علت ریسک بالای بروز مقاومت به ویژه در بیماران با سیستم ایمنی سرکوب شده، انتخابی نیست و استفاده از آن توصیه نمی شود.

- تنوفویر: به صورت دو فرمولاسیون تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات (TDF) و تنوفویر آلفنامید (TAF) وجود دارد. تنوفویر دارای اثربخشی عالی و پروفایل ایمنی خوب است و در موارد مقاومت به لامیوودین می تواند استفاده شود. تنوفویر دارای عوارض سمیت کلیوی و کاهش دانسیته استخوانی است که این عارضه برای فرمولاسیون TDF در مقایسه با TAF بیشتر می باشد. TDF برای کودکان بالای ۲ سال و بالای ۱۰ کیلوگرم تاییدیه FDA را دارد. استفاده از TAF در کودکان تاییدیه ندارد اگرچه مطالعات مربوط به اثربخشی و ایمنی آن در کودکان در حال انجام است. برخی منابع استفاده از TAF را در کودکان بالای ۱۲ سال مجاز می دانند (۴۰).
- انتکاویر: این دارو برای کودکان بالای ۲ سال و بالای ۱۰ کیلوگرم تاییدیه FDA را دارد. در بیمارانی که سابقه درمان با لامیوودین دارند، استفاده از انتکاویر با ریسک بالاتری برای مقاومت همراه است.

| جدول شماره ۱۷- دوزینگ و تنظیم دوز کلیوی داروهای ضد ویروس مورد استفاده در HBV | | | |
|--|---|------------------------------------|-----------------------------|
| تنظیم دوز کلیوی براساس کلیرانس کراتینین (min/ml) | دوزینگ | سن مورد تایید | داروی ضد ویروس |
| بیشتر از ۵۰: نیاز به تنظیم دوز وجود ندارد. ۴۹-۳۰: نصف دوز روزانه یا دوز کامل هر ۴۸ ساعت ۲۹-۱۰: یک سوم دوز روزانه یا دوز کامل هر ۷۲ ساعت کمتر از ۱۰: یک دهم دوز روزانه یا دوز کامل به صورت هفتگی همودیالیز: یک دهم دوز روزانه یا دوز کامل به صورت هفتگی | ۱۰ تا ۱۱ کیلوگرم: ۰,۱۵ میلی گرم روزانه ۱۱ تا ۱۴ کیلوگرم: ۰,۲ میلی گرم روزانه ۱۴ تا ۱۷ کیلوگرم: ۰,۲۵ میلی گرم روزانه ۱۷ تا ۲۰ کیلوگرم: ۰,۳ میلی گرم روزانه ۲۰ تا ۲۳ کیلوگرم: ۰,۳۵ میلی گرم روزانه ۲۳ تا ۲۶ کیلوگرم: ۰,۴ میلی گرم روزانه ۲۶ تا ۳۰ کیلوگرم: ۰,۴۵ میلی گرم روزانه بیشتر از ۳۰ کیلوگرم: ۰,۵ میلی گرم روزانه * در صورت سابقه استفاده از لامیوودین و مطرح بودن مقاومت دارویی، تمام دوزینگ های فوق دو برابر می شود و فرکانس تجویز ثابت می ماند. | بزرگتر از ۲ سال و بالای ۱۰ کیلوگرم | انتکاویر |
| بیشتر از ۵۰: نیاز به تنظیم دوز وجود ندارد. ۴۹-۳۰: دوز کامل هر ۴۸ ساعت ۲۹-۱۰: دوز کامل هر ۷۲ تا ۹۶ ساعت کمتر از ۱۰: توصیه نمی شود. همودیالیز: دوز کامل به صورت هفتگی، پس از جلسه همودیالیز | ۸ mg/kg روزی یکبار با حداکثر دوز ۳۰۰ میلی گرم در روز | بزرگتر از ۲ سال و بالای ۱۰ کیلوگرم | تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات |

پیشگیری و درمان عفونت آنفلوانزا

جزئیات پیشگیری و درمان عفونت آنفلوانزا به الگوریتم شماره ۲۶ ارائه شده است (۲۸).

پیشگیری

برای ویروس آنفلوانزا پیشگیری به سه صورت واکسیناسیون، کمپروویلاکسی قبل از مواجهه و کمپروویلاکسی پس از مواجهه ممکن است انجام شود.

▪ واکسیناسیون: جهت پیشگیری از آنفلوانزا در تمام کودکان بالای ۶ ماه سن، بعد از پیوند کبد بایستی واکسیناسیون سالیانه انجام شود. همچنین خانواده و افرادی که با این بیماران زندگی می‌کنند نیز باید به صورت سالیانه واکسن آنفلوانزا دریافت کنند. جهت اطلاع از جزئیات، به فصل ۵ مراجعه شود.

▪ کمپروویلاکسی قبل از مواجهه: به طور کلی استفاده از داروهای ضد ویروس جهت پروویلاکسی آنفلوانزا بعد از پیوند کبد کودکان توصیه نمی‌شود. در شرایطی که کنترل اندیکاسیونی برای دریافت واکسن داشته باشد یا اثر بخش بودن واکسن نامحتمل باشد (مثلاً درمان رد پیوند دریافت کرده باشد، در دوره ابتدایی پس از پیوند که بیمار شدیداً ایمنوساپرس می‌باشد قرار داشته باشد)، پروویلاکسی با اسلتامیویر به مدت ۱۲ هفته از زمان شروع فصل شیوع آنفلوانزا، برای کودکان بزرگتر از ۳ ماه می‌تواند در نظر گرفته شود (۴۱).

▪ کمپروویلاکسی پس از مواجهه: برای کودکان بالای ۳ ماه که با فرد مبتلا به آنفلوانزا تماس نزدیک داشته و بدون علامت باشند، (به ویژه در موارد آنفلوانزای بیمارستانی و در بیمارانی که به شدت ایمنوساپرس هستند)، کمپروویلاکسی با اسلتامیویر به مدت ۷-۱۰ روز توصیه می‌شود (۴۱).

دوز پروویلاکسی اسلتامیویر در جدول شماره ۱۸ آورده شده است.

درمان

تمامی کودکان با هر شدتی از بیماری، در صورت شک یا تایید عفونت آنفلوانزا، بایستی سریعاً تحت درمان با داروی ضد ویروس مناسب قرار گیرند. شروع سریع درمان طی ۴۸ ساعت ابتدایی از بروز علائم، با پیامدهای بهتری همراه بوده است. با این حال درمان دارویی برای تمامی بیماران بدون توجه به زمان شروع علائم باید در نظر گرفته شود. در ایران تنها داروی ضد ویروس برای درمان آنفلوانزا A و B، اسلتامیویر می‌باشد. این دارو در ایران به صورت کپسول‌های ۷۵ میلی‌گرمی موجود است. دوز درمانی اسلتامیویر را در جدول شماره ۱۸ آورده شده است. طول دوره درمان حداقل ۵ روز است. در صورت تداوم علائم بالینی، ممکن است دوره‌های طولانی‌تری از درمان با اسلتامیویر لازم باشد. با توجه به عدم وجود فرآورده سوسپانسیون اسلتامیویر به صورت تجاری در بازار دارویی ایران در زمان تدوین این پروتکل، جهت انعطاف‌پذیری در استفاده از دوزهای مختلف در کودکان می‌توان فرآورده موقتی به فرم سوسپانسیون از کپسول‌های آن تهیه کرد (به فصل ۹ مراجعه شود).

در صورتی که سایر اعضای خانواده و افرادی که با گیرنده پیوند زندگی می‌کنند مبتلا به آنفلوانزا شوند، با هر شدتی از بیماری باید درمان ضد ویروس را دریافت کنند.

| جدول شماره ۱۸- دوزینگ اسلتامیویر در کودکان برای درمان و پروفیلاکسی آنفلوانزا | | |
|--|---------------------------|--------------------------|
| سن بیمار | دوز درمانی | دوز پروفیلاکسی |
| شیرخواران کمتر از ۳ ماه | ۱۲ میلی گرم دو بار در روز | ۱۲ میلی گرم یکبار در روز |
| شیرخواران ۳ تا ۶ ماه | ۲۰ میلی گرم دو بار در روز | ۲۰ میلی گرم یکبار در روز |
| شیرخواران ۶ تا ۱۱ ماه | ۲۵ میلی گرم دو بار در روز | ۲۵ میلی گرم یکبار در روز |
| کودکان کمتر از ۱۵ کیلوگرم | ۳۰ میلی گرم دو بار در روز | ۳۰ میلی گرم یکبار در روز |
| کودکان ۱۵ تا ۲۳ کیلوگرم | ۴۵ میلی گرم دو بار در روز | ۴۵ میلی گرم یکبار در روز |
| کودکان ۲۳ تا ۴۰ کیلوگرم | ۶۰ میلی گرم دو بار در روز | ۶۰ میلی گرم یکبار در روز |
| کودکان بالای ۴۰ کیلوگرم | ۷۵ میلی گرم دو بار در روز | ۷۵ میلی گرم یکبار در روز |

الگوریتم شماره ۲۶- پیشگیری و درمان عفونت آنفلوانزا



پیشگیری و درمان عفونت کووید-۱۹

شواهد کنونی نشان می‌دهد که کودکان پیوند شده، در معرض خطر بالاتر عوارض شدید ناشی از عفونت SARS-CoV-2 نیستند و علائم مشابه و سیر بیماری خفیف مشابه جمعیت عمومی کودکان را تجربه می‌کنند. بنابراین در این جمعیت به نظر نمی‌رسد رژیم ایمنوساپرشن نگهدارنده منجر به بروز نوع شدید بیماری کووید-۱۹ گردد.

پیشگیری

واکسیناسیون: کودکان با نارسایی پیشرفته کبدی منتظر در لیست پیوند و کودکان پیوندی باستی در برابر SARS-CoV2 واکسینه شوند. در صورت امکان واکسیناسیون پیش از پیوند و پیش از دریافت داروهای ایمنوساپرسیو انجام شود. انجام واکسیناسیون حداقل ۲ هفته پیش از پیوند صورت گیرد. پس از پیوند در صورت دریافت تایمواگلوبولین یا ریتوکسیمب انجام واکسیناسیون حداقل با فاصله ۳ ماه و در صورت عدم دریافت این داروها حداقل ۴-۶ هفته پس از انجام جراحی صورت گیرد. در هر زمان باید به واکسن‌های موجود در ایران دقت کرد که کدامیک در کودکان بالای ۵ سال دارای مجوز تزریق می‌باشند. بر اساس توصیه وزارت بهداشت، دوز سوم در بیماران با شرایط خاص از جمله کودکان دریافت‌کننده ارگان پیوندی با فاصله ۴ ماه از دوز دوم در نظر گرفته شود.

درمان

به طور کلی رویکرد درمانی در بیماران پیوندی مشابه جمعیت عمومی کودکان است و شامل درمان حمایتی، استفاده از داروهای ضد ویروس، داروهای ضد التهاب و تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی است. با توجه به شیوع سویه‌های جدید و به روز شدن اطلاعات در خصوص درمان این عفونت، جهت کسب اطلاعات کامل به آخرین ویرایش گایدلاین کشوری مراجعه شود.

تعدیل رژیم ایمنوساپرسیو

- بیماری خفیف یا متوسط: به طور معمول در کودکان پیوند شده با عفونت کووید-۱۹ خفیف یا متوسط کم کردن یا قطع کردن داروهای ایمنوساپرسیو توصیه نمی‌شود.
- بیماری متوسط تا شدید: در کودکان پیوند شده با عفونت کووید-۱۹ متوسط تا شدید ممکن است تصمیم‌گیری در مورد رژیم ایمنوساپرشن به صورت فردی لازم باشد. در همه موارد، تصمیم برای کاهش رژیم ایمنوساپرشن بیمار باید در برابر خطر رد پیوند سنجیده شود، به ویژه در بیمارانی که در خطر بالای رد پیوند قرار دارند. رویکرد بهینه برای تعدیل رژیم ایمنوساپرشن در بیماران پیوندی مورد بررسی قرار نگرفته است. بر اساس برخی از مقالات، در بیماران پیوندی مبتلا به کووید-۱۹ متوسط تا شدید توصیه به کاهش رژیم ایمنوساپرشن می‌شود. در اولین قدم، آنتی‌متابولیت بیمار به ویژه برای بیماران مبتلا به لنفوپنی (تعداد لنفوسیت کمتر از ۷۰۰ سلول در میلی‌لیتر) کاهش یا متوقف شود. CNI ادامه داده شود زیرا این دسته IL-6 و IL-1 را مهار می‌کنند و این سایتوکین‌ها ممکن است به ایجاد پاسخ ایمنی شدید و غیر کنترل شده‌ای که در برخی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید دیده می‌شود، کمک کنند. استفاده از مهارکننده‌های mTOR در بزرگسالان با پیامد‌های نامطلوب همراه نبوده است و حتی به نظر می‌رسد که این داروها دارای فعالیت بیولوژیکی علیه ویروس SARS-CoV-2 باشند.

عفونت های قارچی

پیشگیری و درمان عفونت کاندیدا مهاجم

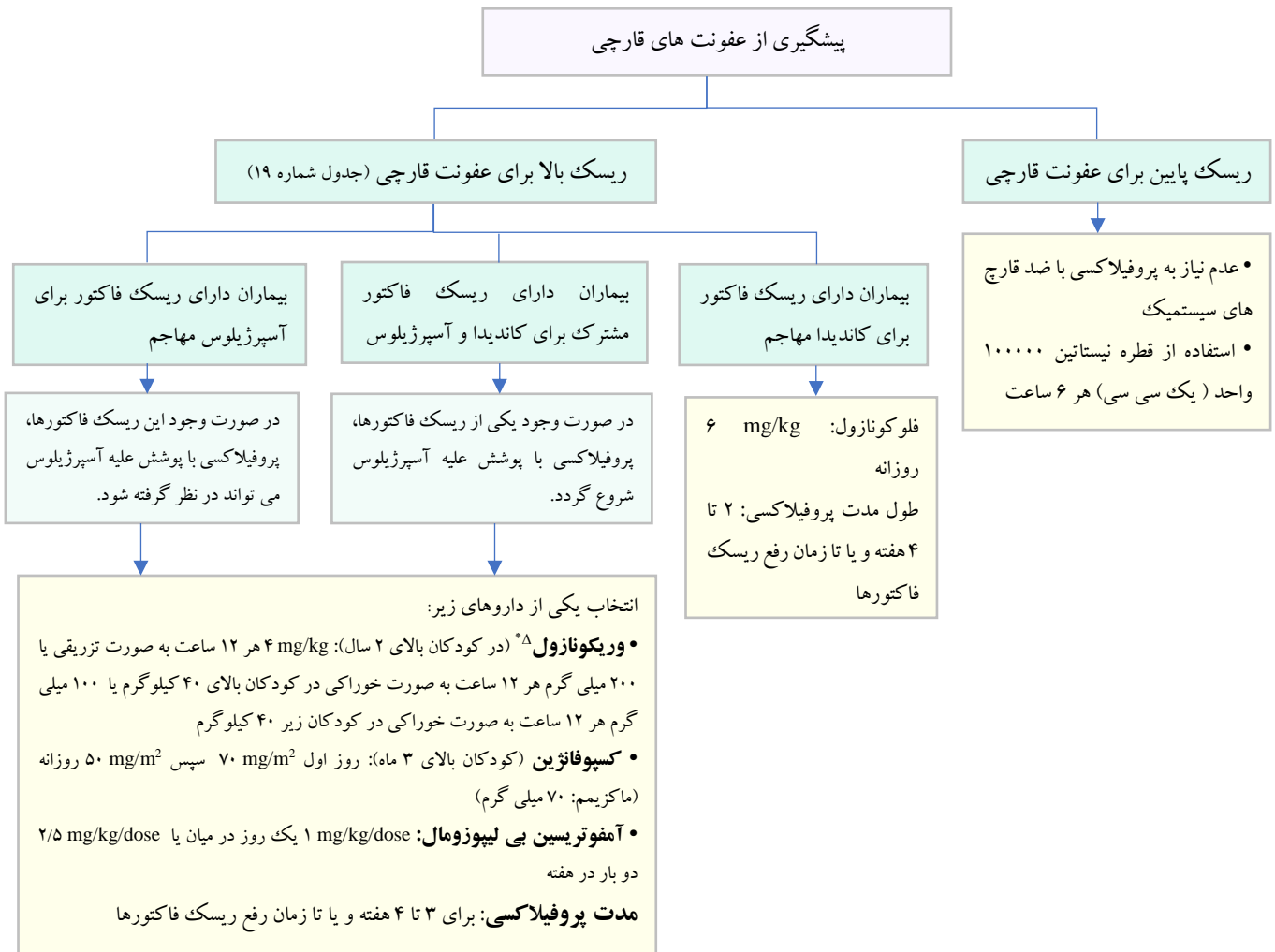
پیشگیری

در حال حاضر، پیشگیری همگانی در برابر عفونت های کاندیدا در گیرندگان پیوند کبد توصیه نمی شود. یک رویکرد منطقی تر، پیشگیری هدفمند برای گیرندگانی است که در معرض خطر بالا برای عفونت های قارچی هستند (۴۲). عفونتهای کاندیدیایی شایعترین عفونت تهاجمی قارچی در بیماران پیوندی غیر از پیوند ریه است ولی ریسک بروز کاندیدا در بیماران مختلف متفاوت است. در کودکان پس از پیوند ارگان، گایدلاین یا توصیه مشخصی برای پروفیلاکسی با داروهای ضد قارچ بر اساس ریسک فاکتورها وجود ندارد. در جدول شماره ۱۹ ریسک فاکتورهای احتمالی برای عفونت کاندیدا آورده شده است که بعضی از این ریسک فاکتورها بین عفونت کاندیدا و آسپرژیلوس مشترک است. در صورت وجود این ریسک فاکتورهای مشترک، از ضد قارچ با پوشش مناسب علیه آسپرژیلوس جهت پروفیلاکسی باید استفاده کرد. در صورت وجود سایر ریسک فاکتورهای غیر مشترک، می توان پروفیلاکسی با فلوکونازول خوراکی را برای بیمار در نظر گرفت (الگوریتم شماره ۲۷).

جدول شماره ۱۹ - ریسک فاکتورهای عفونت کاندیدا مهاجم در کودکان گیرنده پیوند کبد

| ریسک فاکتورهای عفونت کاندیدا مهاجم | ریسک فاکتورهای مشترک عفونت آسپرژیلوس و کاندیدا مهاجم | سایر ریسک فاکتورهای عفونت آسپرژیلوس مهاجم |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • مدت زمان جراحی طولانی (بیش از ۱۰ ساعت) • آناستوموز کولودو کوژژنوستومی • پیوند کبد از اهدا کننده زنده • دریافت فرآورده های خونی در طی پیوند به صورت متعدد • وجود طولانی مدت کاتتر وریدی • استفاده طولانی مدت از آنتی بیوتیک وسیع الطیف وریدی • عوارض جراحی (خونریزی شکمی، لیک صفراوی و ترومبوز عروقی) • بیش از ۲ هفته بستری بودن در ICU قبل از پیوند • بیش از یک هفته بستری در ICU • کلونیزه شدن قبل و بعد از پیوند • نارسایی کلیوی • بیماری تنفسی • اینتوبه بودن بیش از ۴۸ ساعت | <ul style="list-style-type: none"> • پیوند مجدد • جراحی مجدد • نارسایی کلیوی نیازمند همودیالیز در حین پیوند یا طی ۷ روز پیوند • MELD score بیشتر از ۳۰ | <ul style="list-style-type: none"> • ابتلا به عفونت سایتومگالوویروس • پیوند کبد در زمینه نارسایی حاد کبد |

الگوریتم شماره ۲۷- پیشگیری از عفونت های قارچی پس از پیوند کبد کودکان



Δ جهت دوزینگ وریکونازول، می توان از روش ذکر شده در جدول شماره ۲۰ نیز استفاده کرد.
* مانیتورینگ غلظت سرمی انجام شود. سطح هدف تراف بین ۲ تا ۶ μg/ml در نظر گرفته شود

درمان

در صورت شک به عفونت کاندیدا، کسپوفازین یا آمفوتریسین بی به عنوان درمان اولیه پیشنهاد می گردد. طول دوره درمان در صورتی که بیمار نوتروپنیک باشد، در صورت عدم وجود شواهد مبنی بر کاندیدیازیس مهاجم، تا زمان برطرف شدن نوتروپنی ادامه داده شود. در بیماران بدون نوتروپنی، در صورت عدم پاسخ بالینی و عدم وجود شواهد حمایت کننده برای عفونت قارچی، درمان پس از ۴ تا ۵ روز درمان قطع شود، ولی در صورت ایجاد پاسخ بالینی، طول دوره درمان بر اساس سورس احتمالی عفونت در نظر گرفته شود.

در الگوریتم شماره ۲۸، نکات مربوط به درمان عفونت های کاندیدیایی بر اساس سورس عفونت و نکات مربوط به آن ارائه شده است (۴۳).

در انتهای این بخش در جدول شماره ۲۰ دوزینگ ضد قارچ های مختلف در درمان عفونت های قارچی، در جدول شماره ۲۱ مقایسه ضد قارچ های مختلف از جهت نفوذ و اثر بخشی و در جدول شماره ۲۲ مقایسه آمفوتریسین بی دئوکسی کولات با آمفوتریسین بی لیپوزومال از جهت اثر بخشی و عوارض جانبی ارائه شده است.

درمان عفونت کاندیدا

کاندیدایازیس دهان، حلق و مری

کاندیدایازیس دهانی-حلقی

خفیف: قطره نیستاتین ۴ تا ۶ میلی لیتر ۴ بار در روز غرغره و بلعیده شود.

متوسط تا شدید:

فلوکونازول خوراکی در موارد مقاوم به فلوکونازول از وریکونازول یا محلول ایتراکونازول استفاده شود. در صورت شکست درمان، از آمفوتریسین بی دئوکسی کولات به صورت خوراکی ۱ میلی لیتر ۴ بار در روز می توان استفاده کرد.

- استفاده از آمفوتریسین بی یا کسپوفازین وریدی به عنوان آخرین گزینه در موارد پایدار بودن بیماری باید در نظر گرفته شود.

طول دوره درمان: ۷ تا ۱۴ روز

کاندیدایازیس مری

خط اول: فلوکونازول خوراکی

- در موارد مقاوم به فلوکونازول می توان از وریکونازول، ایتراکونازول یا کسپوفازین استفاده شود.

طول دوره درمان: ۱۴ تا ۲۱ روز

کاندیدمی

درمان ارجح: کسپوفازین

درمان جایگزین: آمفوتریسین بی، فلوکونازول (در مواردی که در بیمار Critically ill نباشد و گونه های مقاوم به فلوکونازول محتمل نباشد).

- برای step-down therapy برای گونه های حساس از فلوکونازول و برای گونه های *Candida glabrata* و *Candida krusei* از وریکونازول استفاده می شود.

- در صورت امکان CV line خارج گردد.

- پس از شروع درمان ضد قارچ در تمامی بیماران تحت dilated funduscopy examination قرار گیرند.

طول دوره درمان: ۱۴ روز پس از اولین کشت خون منفی و برطرف شدن علائم و نشانه ها و در بیماران نوتروپنیک درمان تا زمان ریکاور شدن شمارش نوتروفیل ها ادامه پیدا کند.

کاندیدایازیس دستگاه ادراری

کاندیدوری بدون علامت:

عدم نیاز به درمان، معمولاً خارج کردن کاتتر کافی است.

کاندیدوری علامت دار یا پیلونفریت کاندیدایی:

درمان با فلوکونازول یا آمفوتریسین بی دئوکسی کولات در موارد مقاوم به فلوکونازول

- از کسپوفازین، وریکونازول و آمفوتریسین بی لیپوزومال در عفونت های ادراری استفاده نگردد.

طول دوره درمان:

۲ هفته - در سیستم ناشی از کاندیدای مقاوم به فلوکونازول، شستشوی روزانه مثانه با آمفوتریسین بی دئوکسی کولات به مدت ۵ روز می تواند مد نظر قرار گیرد.

- اقدامات جراحی در صورت وجود میستوما در سیستم ادراری در کنار دارودرمانی در نظر گرفته شود.

کاندیدایازیس داخل شکمی

در صورت برقراری همه موارد زیر درمان امپریک آغاز شود:

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

درمان:

- کنترل منبع عفونت توسط درناژ یا دبریدمان + ضد قارچ

خط اول: کسپوفازین وریدی

درمان جایگزین: فلوکونازول وریدی یا خوراکی برای بیمارانی که بسیار بد حال نبوده، اخیراً ضد قارچ آزرول دریافت نکرده اند و کلونیزاسیون با گونه مقاوم به آزرول ندارند.

- در صورت عدم تحمل یا امکان تجویز موارد ذکر شده: آمفوتریسین بی

طول دوره درمان: بر حسب بهبود علائم بالینی و کنترل منبع عفونت تصمیم گیری شود. در مورد پرتونیت کاندیدایی حداقل ۲ هفته بعد از کلیرانس مایع پرتیون یا خون از میکروارگانیسم ادامه یابد.

کاندیدایازیس اندووسکولار

درمان ترکیبی از جراحی و داروی ضد قارچ است.

درمان ارجح: آمفوتریسین بی ± فلوسیتوزین

درمان جایگزین: کسپوفازین

طول دوره درمان: حداقل ۶ هفته از زمان جراحی دریچه

-درمان سرکوب کننده طولانی مدت با فلوکونازول برای دریچه های مصنوعی یا بیمارانی که قادر به انجام جراحی نیستند، توصیه می شود.

کاندیدایازیس سیستم اعصاب مرکزی

درمان ارجح: آمفوتریسین بی ± فلوسیتوزین

- پس از آنکه پاسخ درمانی به آمفوتریسین بی ایجاد شد، از فلوکونازول برای step-down therapy می توان استفاده کرد.

- خارج کردن دیوایس های داخل مغزی توصیه می شود.

طول دوره درمان: معمولاً چندین هفته، تا زمانی که علائم و نشانه ها و موارد غیر طبیعی در CSF و تصاویر رادیولوژیک بر طرف گردد.

پیشگیری

این میکروارگانیسم، شایعترین عفونت قارچی مهاجم در بیماران پیوند ریه و بعد از آن بیماران پیوند کبد است. شیوع آن در کودکان دریافت کننده پیوند کبد ۵,۰ درصد می باشد. مشابه عفونت کاندیدا، ریسک بروز آسپرژیلوس در بیماران مختلف پیوند کبد متفاوت است و جهت دریافت رژیم پروفیلاکسی، بیماران باید از نظر ریسک فاکتورهای بروز این عفونت بررسی شوند. ریسک فاکتورهای اصلی مطابق گایدلاین ESCMID-ECMM و گایدلاین AST برای بیماران دریافت کننده پیوند کبد شامل پیوند مجدد، جراحی مجدد، نارسایی کلیوی نیازمند همودیالیز در حین پیوند یا طی ۷ روز پیوند و MELD score بیشتر از ۳۰ می باشد (۴۴، ۴۵). این ریسک فاکتورها بین آسپرژیلوس و عفونت کاندیدای مهاجم مشترک است (جدول شماره ۱۹). در صورت وجود یک یا بیش از یک ریسک فاکتور اصلی، بیمار باید پروفیلاکسی با پوشش ضد آسپرژیلوس دریافت کند. ابتلا به عفونت سایتومگالوویروس و پیوند کبد در زمینه نارسایی حاد کبد نیز به عنوان ریسک فاکتورهای عفونت آسپرژیلوس پس از پیوند کبد به شمار می روند و در این موارد نیز می توان پروفیلاکسی با پوشش ضد آسپرژیلوس را برای بیمار در نظر گرفت (الگوریتم شماره ۲۷). جهت انتخاب داروی ضد قارچ، اتفاق نظری وجود ندارد و انتخاب دارو براساس شرایط بیمار و نظر تیم معالج بایستی انجام شود. علاوه بر پروفیلاکسی با دارو، رعایت نکات بهداشتی زیر در تمام بیماران می تواند به کاهش ریسک ابتلا به آسپرژیلوس کمک نماید (۴۴):

- کودکان تا حد امکان از کارهایی مانند خاک بازی و باغبانی در پاییز که آنها را در معرض آسپرژیلوس قرار می دهد، 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 دست ها به خوبی شسته شود.

درمان

در کودکان با پیوند ارگان، غالباً مشابه سایر جمعیت ها است. برای مطالعه جزئیات درمان عفونت آسپرژیلوس مهاجم به الگوریتم شماره ۲۹ مراجعه شود. در جدول شماره ۲۰ دوزینگ ضد قارچ های مختلف در درمان عفونت های قارچی، در جدول شماره ۲۱ مقایسه ضد قارچ های مختلف از جهت نفوذ به بافتها و مایعات بدن و اثر بخشی و در جدول شماره ۲۲ مقایسه آمفوتریسین بی دئوکسی کولات با آمفوتریسین بی لیپوزومال از جهت اثر بخشی و عوارض جانبی ارائه شده است.

الگوریتم شماره ۲۹- درمان عفونت آسپرژیلوس مهاجم در کودکان پس از پیوند کبد



* مانیتورینگ غلظت سرمی انجام شود. سطح تراف دارو با اثربخشی و ایمنی وریکونازول در ارتباط است. سطح هدف تراف بین $2 \mu\text{g/ml}$ تا $6 \mu\text{g/ml}$ در نظر گرفته شود

جدول شماره ۲۰- دوزبند داروهای ضد قارچ در درمان عفونت های کاندیدا و اسپرژیلوس

| نام دارو | دوز | تنظیم دوز کلیوی | تنظیم دوز کبدی |
|-----------------------------------|--|---|--|
| فلوکونازول | ۶-۱۲ mg/kg به صورت یکبار در روز به صورت خوراکی یا تزریقی (ماکزیم ۸۰۰ میلی گرم در هر دوز) | CrCl \geq 50 mL/min: عدم نیاز به تنظیم دوز CrCl < 50 mL/min: ۵۰ درصد دوز روزانه دیالیز: برای این بیماران ۱۰۰ درصد دوز در روزهای دیالیز، پس از جلسه دیالیز تجویز شود. | توصیه ای مبنی بر تنظیم دوز ارائه نشده است. |
| وریکونازول | - کودکان ۲ تا > ۱۲ سال و ۱۲-۱۴ سال (با وزن کمتر از ۵۰ کیلوگرم): تزریقی: ۹ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت در روز اول سپس ۸ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت سوسپانسیون: ۹ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت - کودکان ۱۲-۱۴ سال (با وزن بیشتر از ۵۰ کیلوگرم) و بالای ۱۵ سال: تزریقی: ۶ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت در روز اول سپس ۴ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت خوراکی: ۲۰۰-۳۰۰ میلیگرم هر ۱۲ ساعت یا ۳-۴ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت | خوراکی: نارسایی خفیف تا شدید: توصیه ای اختصاصی در رابطه با کودکان وجود ندارد. مطابق مطالعات بزرگسالان احتمالاً نیازی به تعدیل دوز نیست. دیالیز: برای بیماران تحت دیالیز روتین و دیالیز صفاقی نیازمند تعدیل دوز یا دوز مکمل نیست. تزریقی: CrCl \geq 50 mL/min: عدم نیاز به تنظیم دوز CrCl < 50 mL/min: تنظیم دوز مختص جمعیت کودکان وجود ندارد. مطابق توصیه ها در جمعیت بزرگسال، در صورت امکان، به دلیل تجمع حلال سولفوبوتینیل اتر سیکلودکسترین 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. | نارسایی خفیف تا متوسط: مطالعات اختصاصی در کودکان موجود نیست. مطابق مطالعات بزرگسالان احتمالاً نیاز به کاهش دوز است. نارسایی شدید: مطالعات در دسترس نیست. با در نظر گرفتن منافع و مضرات احتمالی با احتیاط و مانیتورینگ دقیق تجویز شود. |
| آمفوتریسین بی دئوکسی کولات | ۱-۱/۵ mg/kg به صورت تک دوز روزانه | در صورت بروز اختلال کلیوی ناشی از دارو، دوز روزانه نصف گردد یا دوز روتین به صورت یک روز در میان تجویز شود. دیالیز: برای بیماران تحت دیالیز روتین و CRRT نیازمند تعدیل دوز یا دوز مکمل نیست. | توصیه ای مبنی بر تنظیم دوز ارائه نشده است. |
| آمفوتریسین بی لیپوزومال | ۳-۵ mg/kg به صورت روزانه | توصیه ای مبنی بر تنظیم دوز ارائه نشده است. | توصیه ای مبنی بر تنظیم دوز ارائه نشده است. |
| کسپوفازین | کودکان بالای ۳ ماه لودینگ: ۷۰ mg/m ² روزانه نگهدارنده: ۵۰ mg/m ² روزانه ماکزیم: ۷۰ میلی گرم | در کودکان با نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز ندارد. برای بیماران تحت دیالیز روتین، دیالیز صفاقی و CRRT نیازمند تعدیل دوز یا دوز مکمل نیست. | توصیه ای مبنی بر تنظیم دوز در کودکان ارائه نشده است. مطابق مطالعات بزرگسالان احتمالاً نیاز به کاهش دوز است. |
| پساکونازول | کودکان بزرگتر از ۱۳ سال: تزریقی: ۳۰۰ میلی گرم برای دو دوز سپس ۳۰۰ میلی گرم روزانه خوراکی: - قرص آهسته رهش: ۳۰۰ میلی گرم برای دو دوز سپس ۳۰۰ میلی گرم روزانه - سوسپانسیون فوری رهش: ۲۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت یا ۴۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت | تزریقی: CrCl \geq 50 mL/min/1.73 m ² : عدم نیاز به تنظیم دوز CrCl < 50 mL/min/1.73 m ² : با در نظر گرفتن منافع و مضرات احتمالی برای استفاده از آن تصمیم گیری شود. حلال سولفوبوتینیل اتر سیکلودکسترین ممکن تجمع یابد. کراتینین سرم به دقت مورد بررسی قرار گیرد. در صورت افزایش کراتینین سرمی، تغییر به شکل خوراکی مد نظر قرار گیرد. خوراکی: CrCl \geq 20 mL/min/1.73 m ² : عدم نیاز به تنظیم دوز CrCl < 20 mL/min/1.73 m ² : تنظیم دوز نیاز نیست، به جهت متغیر بودن مقادیر دارو در بدن، بیماران از جهت شکست درمان و پیشرفت عفونت مانیتور شوند. | نارسایی کبدی قبل از شروع درمان: تنظیم دوز نیاز نیست. سمیت کبدی در طول درمان: توصیه ای مبنی بر تنظیم دوز توسط سازنده ارائه نشده است. در صورت بروز علائم و نشانه های سمیت کبدی که احتمال برود با دارو در ارتباط است، درمان را قطع کنید. |

| جدول شماره ۲۱- مقایسه ضد قارچ های مختلف از جهت نفوذ و اثر بخشی | | | |
|--|------------|-----|----------------------------|
| عفونت ادراری | عفونت چشمی | CNS | |
| ☑ | ☑ | ☑ | آمفوتریسین بی دئوکسی کولات |
| ☒ | ☑ | ☑ | آمفوتریسین بی لیپوزومال |
| ☒ | ☒ | ☒ | کسپوفانژین |
| ☒ | ☑ | ☑ | وریکونازول |
| ☑ | ☑ | ☑ | فلو کونازول |

| جدول شماره ۲۲- مقایسه آمفوتریسین بی دئوکسی کولات با آمفوتریسین بی لیپوزومال* | | |
|---|--|-------------------|
| آمفوتریسین بی لیپوزومال | آمفوتریسین بی دئوکسی کولات | |
| مقایسه اثر بخشی | | |
| به علت نفوذ بهتر به CNS ارجح می باشد. | نفوذ کمتر به CNS | عفونت CNS |
| به علت عدم دستیابی به غلظت های کافی در پارانشیم کلیه و ادرار، استفاده نشود. | انتخابی در عفونت های قارچی ادراری به علت نفوذ بهتر به پارانشیم کلیه و ترشح بهتر در ادرار | عفونت ادراری |
| مقایسه عوارض | | |
| ریسک بروز و شدت سمیت کلیوی با این فرمولاسیون کمتر است و در بیماران پس از پیوند انتخابی است. | ریسک سمیت کلیوی بیشتر به ویژه در مصرف همزمان با سایر داروهای نفروتوکسیک | نفروتوکسیسیته |
| مدیریت عارضه: استفاده از نرمال سالین (۱۰-۱۵ ml/kg) پیش از تجویز آمفوتریسین بی، اجتناب از تجویز داروهای نفروتوکسیک، استفاده از فرم لیپوزومال | | |
| هایپوکالمی کمتر هایپومنیزیمی احتمالا کمتر | هایپوکالمی بیشتر هایپومنیزیمی احتمالا بیشتر | اختلال الکترولیتی |
| مدیریت عارضه: استفاده از مکمل های پتاسیم و منیزیم به منظور حفظ پتاسیم سرمی بیشتر از ۴ mEq/L و منیزیم سرمی بیشتر از ۲ mg/dl | | |
| کمتر | بیشتر | عوارض حین تزریق |
| مدیریت عارضه: تزریق آهسته وریدی، استفاده از پره مدیکیشن | | |

* در کودکان پس از پیوند به علت مصرف CNI و افزایش خطر نفروتوکسیسیته ناشی از آمفوتریسین بی، فرمولاسیون انتخابی است.

پیشگیری و درمان عفونت پنوموسیستیس جیرووسی (PJP^{۲۲}) یا پنوموسیستیس کارینی (PCP^{۲۳})

پیشگیری

یکی از عفونت های فرصت طلب که می تواند سبب بروز پنومونی های تهدید کننده ی حیات در بیماران با سیستم ایمنی سرکوب شده (خصوصاً 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. برای تمامی بیماران پس از پیوند، پروفیلاکسی PCP حداقل به مدت ۱۲-۶ ماه توصیه می شود. داروی انتخابی جهت پروفیلاکسی کوتریموکسازول می باشد که به محض تحمل خوراکی بیمار بعد از پیوند شروع می شود و به صورت رژیم های دوبار در هفته، سه بار در هفته و روزانه قابل استفاده است. تنظیم دوز کلیوی این دارو در جدول شماره ۲۳ آورده شده است. داروهای خط دوم شامل آتوواکوان، داپسون و پنتامیدین استنشاقی است که در حال حاضر آتوواکوان و پنتامیدین در ایران موجود نمی باشند. پس از اتمام دوره پروفیلاکسی، در صورت بروز شرایط مستعد کننده ابتلا به این عفونت فرصت طلب، پروفیلاکسی بایستی مجدداً شروع گردد. این شرایط شامل درمان رد حاد پیوند با تایمواگلوبولین یا پالس کورتیکواستروئید، درمان رد حاد وابسته به آنتی بادی با ریتوکسیمب و یا بورتومیب، تجویز کورتیکواستروئید با دوزهای بالا (بیشتر از ۲۰ میلی گرم در روز یا ۲ mg/kg/day برای بیش از ۲ هفته)، ابتلا به عفونت CMV، نوتروپنی طول کشیده و شعله ور شدن بیماری خودایمنی است (۴۶). جهت اطلاع از جزئیات رژیم های پروفیلاکسی PCP به الگوریتم شماره ۳۰ مراجعه شود.

پروفیلاکسی PCP برای بیماران G6PDD^{۲۴}، با استفاده از کوتریموکسازول در کودکان با فعالیت آنزیمی بیش از ۱۰ درصد احتمالاً ایمن باشد (۴۷). پیشنهاد می شود در این بیماران از روش های دوزینگ دو بار یا سه بار در هفته استفاده شود و حد پایینی محدوده دوز، در نظر گرفته شود. همچنین طی روزهای ابتدایی شروع دارو، بیمار از جهت علائم و نشانه های کلینیکی و پاراکلینیکی همولیز به دقت پایش شود.

درمان

در صورت شک به عفونت PCP و یا برای موارد تایید شده، درمان بایستی شروع گردد. برای درمان نیز کوتریموکسازول به عنوان خط اول در نظر گرفته می شود. داروهای خط دوم شامل آتوواکوان خوراکی و پنتامیدین وریدی است که آتوواکوان در موارد خفیف تا متوسط بیماری و پنتامیدین در موارد شدید بیماری قابلیت استفاده دارند (۴۶). داده ها در خصوص سایر رژیم های مورد استفاده در بزرگسالان شامل داپسون+ تری متوپریم، کلیندامایسین+ پریماکین و ... در کودکان بسیار محدود است. شروع زودهنگام کورتیکواستروئیدها (طی ۷۲ ساعت اول) در فرم های متوسط تا شدید بیماری توصیه می شود (۳۹). جهت اطلاع از جزئیات درمان عفونت PCP به الگوریتم شماره ۳۱ مراجعه شود.

^{۲۲} *Pneumocystis jiroveci pneumonia*

^{۲۳} *Pneumocystis carinii pneumonia*

^{۲۴} Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PDD)

جدول شماره ۲۳: تنظیم دوز کوتریموکسازول در نارسایی کلیوی

| کلیرانس کراتینین (ml/min) | دوز پیشگیری | دوز درمانی |
|---------------------------|---|---|
| > ۳۰ | نیاز ندارد. | نیاز ندارد. |
| ۱۵-۳۰ | تجویز ۵۰ درصد دوز روزانه در یک یا دو دوز منقسم | تجویز ۵۰ درصد دوز روزانه در دو یا سه دوز منقسم |
| < ۱۵ | تجویز ۲۵-۵۰ درصد دوز روزانه در یک یا دو دوز منقسم | تجویز ۲۵-۵۰ درصد دوز روزانه در یک یا دو دوز منقسم |

الگوریتم شماره ۳۰- پیشگیری از عفونت PCP/ PJP بعد از پیوند کبد کودکان

پیشگیری از عفونت PCP بعد از پیوند کبد کودکان

شروع مجدد پروفیلاکسی هر زمان بعد از پیوند

در صورت بروز هر کدام از شرایط زیر پروفیلاکسی مجدداً شروع گردد:

- درمان رد حاد پیوند با تایموگلوبولین یا پالس کورتیکواستروئید
- درمان رد حاد وابسته به آنتی بادی با ریتوکسیمب یا بورتومیب
- تجویز کورتیکواستروئید با دوزهای بالا (بیشتر از ۲۰ میلی گرم در روز یا ۲ mg/kg/day برای بیش از ۲ هفته)
- ابتلا به عفونت CMV
- نوتروپنی طول کشیده
- شعله ور شدن بیماری خودایمنی

طول مدت پیشگیری مجدد: برای درمان رد حاد با استروئید حداقل ۳ ماه، درمان رد حاد با تایموگلوبولین یا ریتوکسیمب و یا ابتلا به CMV حداقل ۶ ماه پروفیلاکسی انجام شود. در سایر موارد پروفیلاکسی حداقل در طی دوره درمان مشکلات یا برطرف شدن ریسک مربوطه پیشنهاد می شود.

در موارد زیر پیشنهاد می شود پروفیلاکسی مادام العمر باشد:

ابتلا به PCP
عفونت CMV مزمن

پروفیلاکسی بلافاصله پس از پیوند

رژیم انتخابی: کوتریموکسازول خوراکی مطابق یکی از روش های زیر بر اساس جزء تری متوپریم تنظیم دوز شود:

- ۵-۱۰ mg/kg یکبار در روز، هفت روز هفته
 - ۲,۵-۵ mg/kg دوبار در روز، سه روز در هفته، به صورت پیاپی یا یک روز در میان
 - ۲,۵-۵ mg/kg دوبار در روز، دو روز در هفته، به صورت پیاپی یا یک روز در میان
- ماکزیمم دوز روزانه برای هر سه رژیم: ۳۲۰ میلی گرم براساس جزء تری متوپریم)
طول دوره پروفیلاکسی: ۶ تا ۱۲ ماه

داروهای خط دوم:

- داپسون (کودکان بزرگتر از ۱ ماه): با دوز ۲ mg/kg روزانه خوراکی (ماکزیمم ۱۰۰ میلی گرم) یا ۴ mg/kg یکبار در هفته خوراکی (ماکزیمم ۲۰۰ میلی گرم)
- آتوواکوان* به صورت خوراکی یکبار در روز با دوز:
 - ۱ تا ۳ ماه و ۲ سال تا ۱۲ سال: ۳۰ mg/kg (ماکزیمم ۱۵۰۰ میلی گرم)
 - ۴ تا ۲۴ ماه: ۴۵ mg/kg (ماکزیمم ۱۵۰۰ میلی گرم)
 - بالای ۱۲ سال: ۱۵۰۰ میلی گرم
- پنتامیدین*: ۳۰۰ میلی گرم به صورت استنشاقی از طریق نبولایزر هر ۳ تا ۴ هفته

* در حال حاضر در ایران موجود نیست.

الگوریتم شماره ۳۱- درمان عفونت PCP/ PJP بعد از پیوند کبد کودکان

درمان عفونت PCP/ PJP

شروع کورتیکواستروئید طی ۷۲ ساعت اول پس از بروز علائم در صورت وجود هایپوکسی (داشتن یکی از شرایط زیر):

- فشار شریانی اکسیژن $> 70 \text{ mmHg}$
- گرادیان اکسیژن آلوئولی-شریانی $\leq 35 \text{ mmHg}$

دوزینگ:

-کمتر از ۱۳ سال:

۱ mg/kg پردنیزولون خوراکی دوبار در روز برای ۵ روز، سپس ۰.۵ mg/kg دو بار در روز برای ۵ روز، سپس ۰.۵ روزانه برای ۱۱ روز

-بزرگتر از ۱۳ سال:

۴۰mg پردنیزولون خوراکی دوبار در روز برای ۵ روز، سپس ۴۰ mg روزانه برای ۵ روز، سپس ۲۰ mg روزانه برای ۱۱ روز

درمان انتخابی: کوتریموکسازول وریدی با دوز ۵ mg/kg/dose براساس تری متوپریم سه تا چهار بار در روز در کودکان بزرگتر از ۲ ماه

* درمان خوراکی برای فرم خفیف بیماری در صورت عدم وجود اسهال و سوء جذب و برای بیمارانی که به درمان اولیه تزریقی پاسخ بالینی مناسب داده باشند، می تواند در نظر گرفته شود.

طول دوره درمان: ۲۱ روز

درمان های جایگزین:

• پنتامیدین* تزریقی (در صورت عدم تحمل کوتریموکسازول یا در کودکان با نوع شدید بیماری که به ۵ تا ۷ روز درمان وریدی کوتریموکسازول پاسخ نداده اند):

- شروع با دوز ۴ mg/kg روزانه وریدی و سپس در صورت نیاز کاهش به دوز mg/kg ۲-۳

• آتوواکوان* خوراکی (در صورت عدم تحمل کوتریموکسازول در موارد خفیف تا متوسط بیماری):

- ۱ تا ۳ ماه و ۲ سال تا ۱۲ سال: ۳۰-۴۰ mg/kg (ماکزیمم ۱۵۰۰ میلی گرم) روزانه یا منقسم در دو دوز

- ۴ تا ۲۴ ماه: ۴۵ mg/kg (ماکزیمم ۱۵۰۰ میلی گرم) روزانه یا منقسم در دو دوز - بالای ۱۲ سال: ۱۵۰۰ میلی گرم روزانه یا منقسم در دو دوز

* در حال حاضر در ایران موجود نیست.

عفونت های باکتریایی

پیشگیری از عفونت های محل جراحی

در مطالعات مختلف شیوع عفونت های محل جراحی (SSI^{۲۰}) در کودکان پس پیوند کبد حدود ۹,۳ و ۲۰٪ گزارش شده است (۴۸). ریسک فاکتورهای بروز این نوع عفونت در جدول شماره ۲۴ 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 ای ایمنی هستند و ریسک فاکتورهایی مانند سابقه ی نارسایی 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، آسیتوباکتر و به صورت نادر سودوموناس)، انتروکوک، استافیلوکوک های کوآگولاز منفی، استافیلوکوک اورئوس و کاندیدا (۴۹). شایان ذکر است که بیماران گیرنده پیوند کبد در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به عفونت هایی با میکروارگانیزم های مقاوم به چند دارو مثل انتروباکتریاسه تولید کننده ESBL و مقاوم به کاربامپنم هستند.

| جدول شماره ۲۴: ریسک فاکتورهای عفونت های محل جراحی |
|---|
| ریسک فاکتورهای مربوط به گیرنده پیوند |
| بستری طولانی مدت در بیمارستان یا ICU جراحی هیپاتوبیلیاری قبلی پیوند مجدد کبد یا سابقه پیوند کلیه قبلی مصرف مکرر آنتی بیوتیک طی ۳-۴ ماه اخیر (افزایش ریسک عفونت های داخل شکمی با میکروارگانیزم های مقاوم) MELD score بالای قبل پیوند وجود آسیت چاقی دیابت هموکروماتوزیس دیالیز بعد از پیوند |
| ریسک فاکتورهای مربوط به دهنده پیوند یا ارگان پیوندی |
| وجود عفونت در دهنده رد پیوند حاد |
| ریسک فاکتورهای مربوط به جراحی |
| جراحی طول کشیده (بیش از ۸ ساعت) آناستوموز بیلیاری Roux en Y لیک آناستوموز ترنسفیوژن بیش از ۴ واحد خون آلودگی میکروبی به دلیل ورود به دستگاه گوارش |

^{۲۰} Surgical site infection

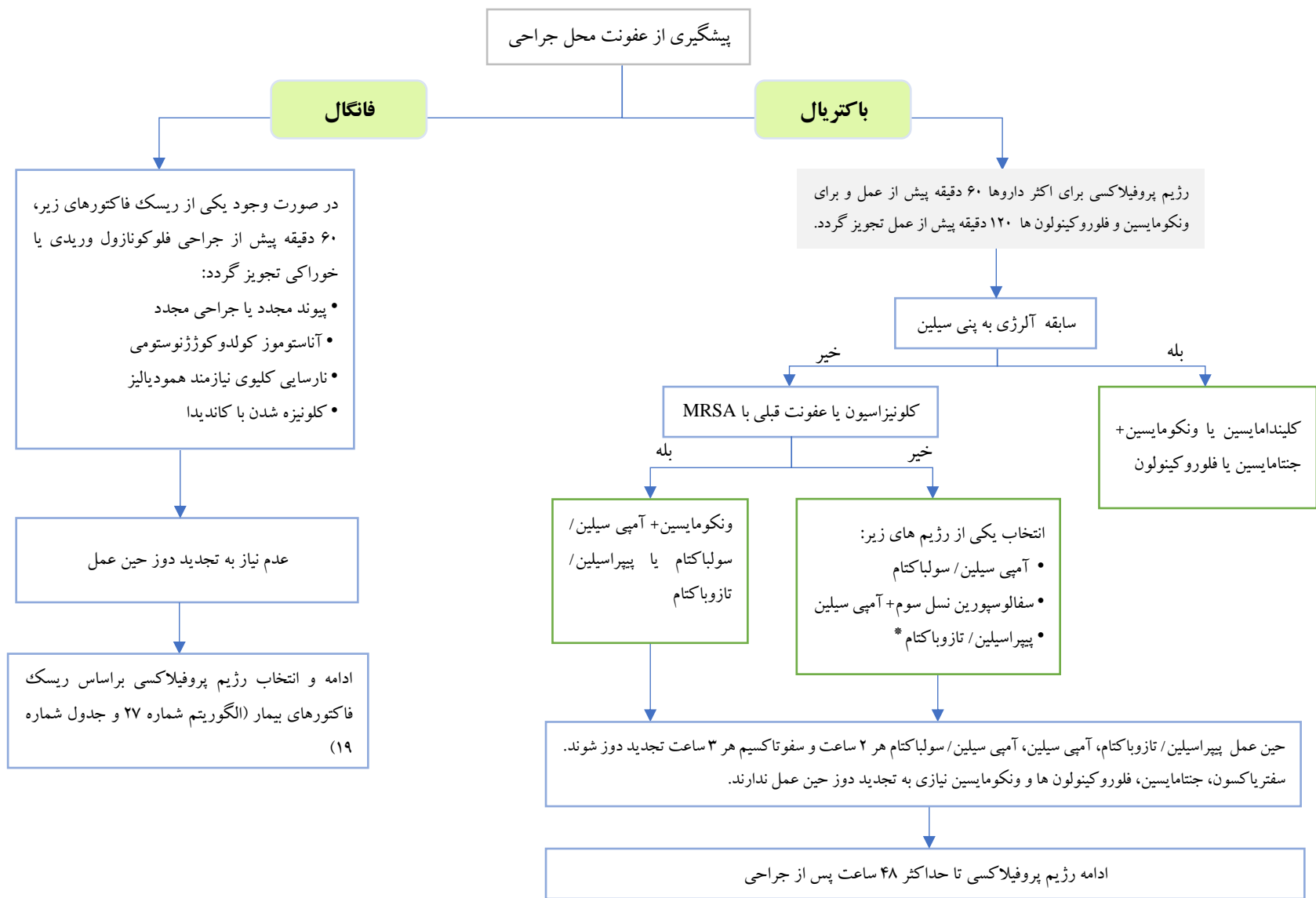
پیشگیری

پیشگیری از عفونت محل جراحی شامل روش های غیر دارویی و دارویی است. کنترل دمای بدن و قند خون بیمار قبل جراحی، استفاده از روش های استریل برای جراحی، کاهش زمان جراحی و کاهش میزان ترنسفیوژن فرآورده های خونی تا حد ممکن از جمله روش های غیر دارویی هستند. نحوه پیشگیری دارویی از عفونت های قارچی و باکتریایی محل جراحی بعد پیوند کبد در الگوریتم شماره ۳۲ بیان شده است. 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 ی عمر دارو طول بکشد یا بیمار بیش از یک سوم حجم خون خود را از دست دهد، آنتی بیوتیک باید تکرار شود (۵۰) در جدول شماره ۲۵ دوز و فواصل تجدید دوز داروهای آنتی میکروبیال در پیشگیری از عفونت محل جراحی ارائه شده است. مطالعات نشان داده اند ادامه آنتی بیوتیک ها تا ۷۲ ساعت بعد از جراحی در مقایسه با تجویز آنتی بیوتیک تا ۲۴ ساعت منجر به کاهش ریسک عفونت پس از جراحی نمی شود (۵۱، ۵۲). بنابراین گایدلاین AST درمان را برای حداکثر ۴۸ ساعت توصیه می کند (۴۹). همچنین در صورت وجود ریسک فاکتورهای بیماری های قارچی در بیمار 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 کلرگزیدین ۲٪ در طی دوره ی بستری تاثیر قابل توجهی در کاهش میزان بروز عفونت های محل جراحی داشته است. همچنین در مراکزی که ریسک کلونیزاسیون استافیلوکوک اورئوس بالا باشد، تجویز پماد موپروسین به صورت داخل بینی سبب کاهش بروز عفونتهای محل جراحی شده است.

جدول شماره ۲۵- دوز و فواصل تجدید دوز داروهای آنتی میکروبیال در پیشگیری از عفونت محل جراحی

| دوز دارو پیش از جراحی | تجدید دوز حین جراحی | دوز دارو برای ادامه پس از جراحی | |
|--|---------------------|--|------------------------|
| ۵۰-۲۵ mg/kg/dose هر ۶ ساعت بر اساس آمپی سیلین | هر ۲ ساعت | ۵۰ mg/kg/dose با ماکزیمم دوز ۲ گرم بر اساس آمپی سیلین | آمپی سیلین / سولباکتام |
| ۱۰۰ mg/kg/dose با ماکزیمم دوز ۴ گرم بر اساس پیراسیلین، هر ۶ ساعت | هر ۲ ساعت | ۱۰۰ mg/kg/dose با ماکزیمم دوز ۴ گرم بر اساس پیراسیلین | پیراسیلین / تازوباکتام |
| ۵۰ mg/kg/dose با ماکزیمم دوز ۲ گرم، هر ۶ ساعت | هر ۲ ساعت | ۵۰ mg/kg/dose با ماکزیمم دوز ۲ گرم | آمپی سیلین |
| ۱۵ mg/kg/dose با ماکزیمم ۵۰۰ میلی گرم، هر ۶ ساعت | نیاز ندارد. | ۱۵ mg/kg/dose با ماکزیمم ۵۰۰ میلی گرم، طی یک ساعت انفوزیون گردد. | ونکومایسین |
| ۷۰-۵۰ mg/kg روزانه | نیاز ندارد. | ۷۰-۵۰ mg/kg با ماکزیمم ۲ گرم | سفتریاکسون |
| ۵۰ mg/kg/dose، هر ۸ ساعت | هر ۳ ساعت | ۵۰ mg/kg/dose با ماکزیمم ۱ گرم | سفو تاکسیم |
| ۲,۵ mg/kg، هر ۸ ساعت | نیاز ندارد. | ۲,۵ mg/kg | جنتامایسین |
| ۱۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت با ماکزیمم ۴۰۰ میلی گرم در هر دوز | نیاز ندارد. | ۱۰ mg/kg با ماکزیمم ۴۰۰ میلی گرم | سیپروفلوکساسین |
| -زیر ۵ سال: ۱۰-۸ mg/kg دوبار در روز -بالای ۵ سال: ۱۰ mg/kg، یکبار در روز با ماکزیمم ۷۵۰ میلی گرم در روز | نیاز ندارد. | ۱۰ mg/kg با ماکزیمم ۵۰۰ میلی گرم | لووفلوکساسین |
| ۶-۳ mg/kg روزانه | نیاز ندارد. | ۶ mg/kg با ماکزیمم ۴۰۰ میلی گرم | فلوکونازول |

الگوریتم شماره ۳۲- پیشگیری از عفونت محل جراحی در کودکان کاندید دریافت کبد



* در کودکان دارای ریسک فاکتور (پیوند مجدد، دیالیز قبل از پیوند و آناستوموز بیلاری-انتریک) پپیراسیلین/تازوباکتام انتخابی است.

عفونت سل (TB^{۲۶})

غربالگری قبل از پیوند

خطر ابتلا به سل در گیرندگان پیوند، چندین برابر بیشتر از جمعیت نرمال است. تمامی افراد کاندید دریافت ارگان و دهندگان زنده بایستی قبل از انجام پیوند برای عفونت سل، توسط تست TST^{۲۷} یا IGRAs^{۲۸} و انجام رادیوگرافی قفسه سینه ارزیابی شوند.

- TST: مطابق گایدلاین AST در صورتی که قطر ایندوراسیون بعد از ۷۲-۴۸ ساعت از تزریق توبرکولین ≤ 5 میلیمتر باشد، نتیجه آن مثبت در نظر گرفته می شود. در صورت منفی بودن تست، در صورت شک بالا، ۲ هفته بعد مجدداً تست تکرار گردد. این تست با واکسن ب.ث.ژ. تداخل دارد و ممکن است در کودکانی که سابقه دریافت واکسن دارند به صورت کاذب مثبت شود (۵۳).
- IGRAs: به دلیل عدم وجود آنتی ژن های مورد استفاده در IGRAs در واکسن ب.ث.ژ، نتایج مثبت کاذب در افرادی که سابقه دریافت واکسن ب.ث.ژ را دارند با این تست کاهش می یابد. همچنین در بیمارانی که نارسایی پیشرفته کلیوی یا کبدی دارند، انجام تست IGRAs توصیه می شود (۵۳).

- در صورت مثبت شدن این تست ها، باید TB فعال رد گردد. جهت رد سل فعال، قبل از پیوند علاوه بر تست های مذکور، باید بیمار تحت انجام CXR^{۲۹} و در مواردی CT^{۳۰} اسکن قفسه سینه قرار گیرد.

- در دهنده های زنده پیوند هم باید مانند گیرنده های پیوند، تست های مذکور درخواست شود و در صورت مثبت بودن هر کدام، سل فعال باید رد گردد. سل فعال در دهنده، منع جهت اهدای عضو می باشد.

درمان سل نهفته

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

الف) گیرنده پیوند با تست مثبت IGRAs و یا TST که وجود سل فعال در آن رد شده است.

ب) گیرنده پیوند که سابقه ی تماس نزدیک و طولانی با بیمار مبتلا به سل فعال داشته باشد و/ یا در رادیوگرافی قفسه سینه شواهدی از ابتلا قبلی به عفونت سل بدون درمان کافی داشته باشد (حتی در صورت منفی بودن TST و IGRAs).

ج) دهنده پیوند اخیراً تست IGRAs یا TST مثبت داشته اند و سل فعال در آن رد شده باشد.

د) دهنده پیوند سابقه ی تماس نزدیک و طولانی با بیمار مبتلا به سل فعال داشته باشد و/ یا در رادیوگرافی قفسه سینه شواهدی از ابتلا قبلی به عفونت سل بدون درمان کافی داشته باشد (حتی در صورت منفی بودن TST و IGRAs).

درمان عفونت سل نهفته در کودکان پس از پیوند کبد در الگوریتم شماره ۳۳ ارائه شده است. رژیم های مختلفی برای درمان سل نهفته وجود دارند (جدول شماره ۲۶):

• ایزونیاژید به صورت مونوتراپی برای طول دوره ۶ یا ۹ ماه

^{۲۶} Tuberculosis
^{۲۷} Tuberculin skin test
^{۲۸} Interferon-gamma release assays
^{۲۹} Chest radiography
^{۳۰} Computed tomography

این رژیم کمترین تداخل را با داروهای بعد از پیوند دارد و رژیم انتخابی و ارجح است. استفاده از ایزونیاژید به مدت ۹ ماه در این بیماران نسبت به دوره ۶ ماهه ارجحیت دارد. در صورت شروع ایزونیاژید قبل از پیوند، دارو طی دوره ی جراحی و بعد جراحی می تواند موقتاً قطع گردد و بعد از پایدار شدن عملکرد کبدی بیمار و ایجاد تحمل خوراکی بیمار، مجدداً دارو شروع شود.

• ۳ ماه درمان با ریفامپین به علاوه ایزونیاژید

• ۴ ماه درمان با ریفامپین به صورت مونوتراپی

• ۳ ماه درمان با ریفاپنتین به علاوه ایزونیاژید به صورت هفتگی: این رژیم در کودکان بالای ۲ سال تایید شده است.

در حال حاضر داروی ریفاپنتین در بازار دارویی ایران موجود نیست.

در این سه رژیم اخیر به دلیل کوتاه تر بودن طول دوره مصرف دارو، میزان تکمیل دوره درمانی بیشتر است. استفاده از این رژیم ها پس از پیوند به دلیل تداخلات دارویی ریفامپین، محدود است. در صورت امکان تکمیل دوره درمانی قبل از انجام پیوند، این رژیم ها می توانند با نظر پزشک معالج در شرایط خاص مورد استفاده قرار گیرند.

- جهت پیشگیری از نوروپاتی ناشی از ایزونیاژید به خصوص در بیماران با ریسک بالا برای نوروپاتی مانند کودکان با سوء تغذیه، پیریدوکسین با دوز ۱-۲ mg/kg روزانه در نوزادان و کودکان (حداکثر دوز ۵۰ میلی گرم) و ۲۵-۵۰ میلی گرم روزانه در نوجوانان تجویز می گردد.

- برای بیماران سیروتیک با عملکرد جبران شده (Compensated cirrhosis)، می توان درمان را قبل از پیوند شروع کرد، اگرچه بیماران با عملکرد جبران نشده کبد (Decompensated cirrhosis) از شروع درمان پس از پیوند و پایدار شدن عملکرد کبد سود می برند.

- در موارد مقاومت یا شرایطی که نمیتوان از رژیم های دارویی مذکور استفاده کرد، می توان با مشورت با متخصص بیماری های عفونی کودکان، از درمان هایی مانند ترکیب اتامبوتول با لووفلوکساسین یا موکسی فلوکساسین استفاده کرد.

| جدول شماره ۲۶- رژیم های مورد استفاده در درمان سل نهفته | | |
|--|--|------------|
| رژیم | دوز بنگ | طول درمان |
| ایزونیاژید | ۱۰ mg/kg روزانه (Max: 300 mg) یا ۲۰-۳۰ mg/kg دو بار در هفته (Max: 900 mg) | ۶ تا ۹ ماه |
| ریفامپین | ۱۵-۲۰ mg/kg روزانه (Max: 600 mg) | ۴ ماه |
| ریفامپین + ایزونیاژید | • ریفامپین: ۱۵ mg/kg روزانه (Max: 600 mg) • ایزونیاژید: ۱۰ mg/kg روزانه (Max: 300 mg) | ۳ ماه |

درمان سل فعال

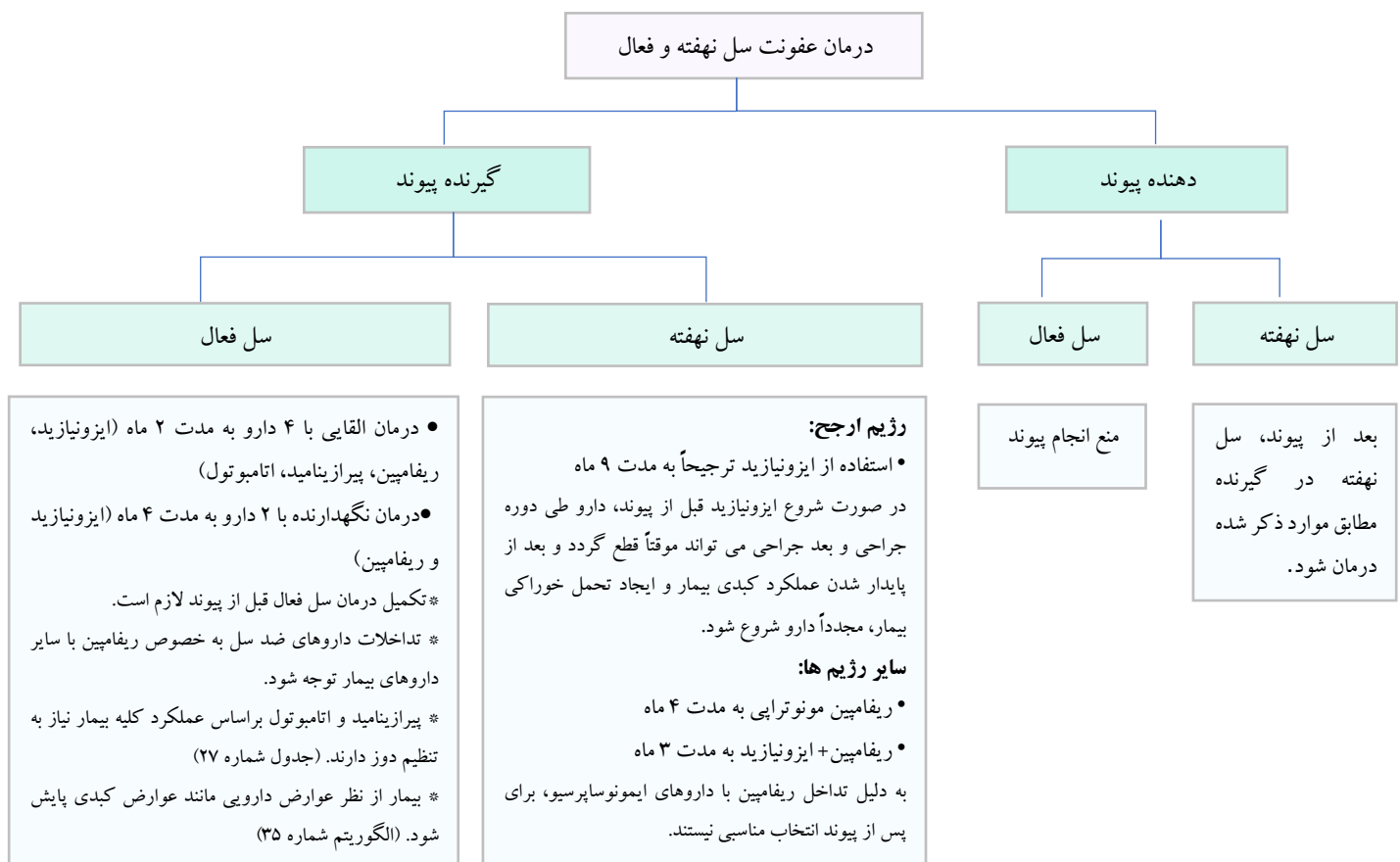
درمان سل فعال در بیماران با نارسایی کبدی قبل از پیوند به علت هیپاتوتوکسیک بودن داروها با چالش هایی همراه است. در بزرگسالان بر اساس شدت نارسایی کبدی براساس معیار چایلد-پاف و یا عملکرد جبران شده یا نشده کبد، رژیم انتخابی ممکن است متفاوت باشد (۵۴). در کودکان مطالعه یا گایدلاینی برای انتخاب رژیم دارویی در این شرایط وجود ندارد و براساس راهنماهای بزرگسالان و نظر متخصصین عفونی و گوارش کودکان تصمیم گیری بایستی انجام شود (مراجعه به الگوریتم شماره ۳۳ و ۳۴). پس از پیوند در صورت پایدار بودن عملکرد کبد رژیم درمانی مانند سایر بیماران شامل ترکیب ۴ داروی ایزونیاژید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینامید به مدت ۲ ماه به عنوان فاز القایی و سپس رژیم دو دارویی با استفاده از داروهای ایزونیاژید و ریفامپین به مدت ۴ ماه به عنوان فاز نگهدارنده است. برای انتخاب دوز مناسب داروها در کودکان به جدول شماره ۲۷ مراجعه شود. در صورتی که سل ریوی بیمار به سه داروی ایزونیاژید، ریفامپین و پیرازینامید حساس باشد، اتامبوتول می تواند از رژیم دارویی بیمار حذف گردد. استفاده از این داروها به صورت روزانه توصیه می شود و رژیم های ۲-۳ بار در هفته پیشنهاد نمی گردد. به همه ی بیماران دریافت کننده ی ایزونیاژید، استفاده از پیریدوکسین با دوز ۲-۱ mg/kg روزانه در نوزادان و کودکان (حداکثر دوز ۵۰ میلی گرم) و ۲۵-۵۰ میلی گرم روزانه در نوجوانان جهت کاهش ریسک نوروپاتی توصیه می گردد.

در صورت استفاده از رژیم های حاوی ریفامپین در بیماران تحت درمان با CNI و مهار کننده های mTOR رسیدن به غلظت درمانی این داروها چالش برانگیز و سخت است زیرا ریفامپین سبب القای شدید ایزوآنزیم های متابولیزه کننده ی این داروها می شود و ممکن است نیاز به ۲ تا ۵ برابر کردن دوز داروهای مهار کننده mTOR و/یا CNI جهت رسیدن به غلظت هدف باشد. به همین دلیل در صورت نیاز به استفاده از ریفامپین در کنار رژیم ایمونوساپرسیو و همچنین داروهای ضد قارچ، توصیه به مشورت با متخصص فارماکوتراپی تیم پیوند و متخصص عفونی جهت مدیریت تداخلات و همچنین انتخاب رژیم های جایگزین در درمان سل فعال بعد از پیوند می شود. پس از گذشت فاز القایی درمان، بیمار باید از نظر عفونت سل با انجام تست های رادیوگرافی قفسه سینه، اسمیر و کشت خلط بررسی شود. در صورتی که اسمیر و کشت خلط منفی باشد و در رادیوگرافی اولیه ی قفسه سینه شواهد وجود حفره نباشد، فاز نگهدارنده به مدت ۴ ماه شروع می شود. در صورتی که در رادیوگرافی اولیه قفسه 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، فاز نگهدارنده به مدت ۷ ماه (در مجموع طول دوره درمان ۹ ماه) ادامه می یابد.

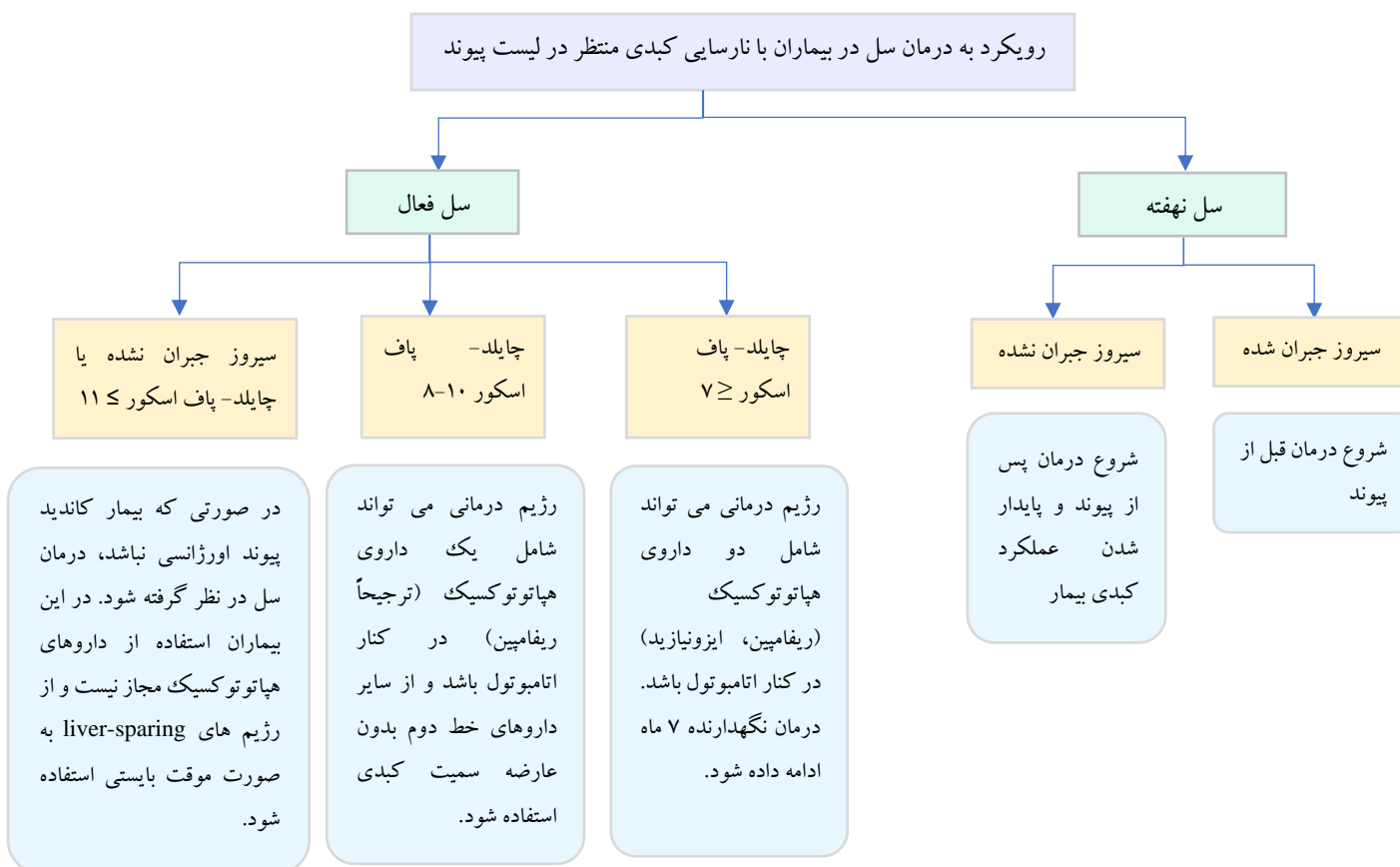
توصیه های دستورالعمل های ایران در بعضی از موارد متفاوت است. به همین دلیل بهتر است در مورد درمان سل به خصوص در بیمارانی که اسمیر و کشت خلط مثبت دارند، بیمارانی که سابقه ی ترک درمان دارند و یا شک به مقاومت دارویی وجود دارد، با متخصص عفونی مشورت صورت شود. در صورت وجود مننژیت سلی، در صورت حساس بودن باسیل سل به داروها، رژیم درمانی استاندارد شامل ۲ ماه ترکیب ۴ دارویی به عنوان فاز القایی و سپس ادامه ی ایزونیاژید و ریفامپین به مدت ۱۰-۷ ماه به عنوان فاز نگهدارنده است. به علت عدم نفوذ مناسب اتامبوتول به سیستم اعصاب مرکزی، بر اساس برخی منابع می توان آن را با آمینوگلیکوزیدها جایگزین کرد (۳۹)، اگرچه گایدلاین اخیر WHO استفاده از آمینوگلیکوزیدها در کودکان را توصیه نکرده و استفاده از رژیم استاندارد ۴ دارویی در فاز القا پیشنهاد شده است (۵۵). در مننژیت سلی، اضافه کردن کورتیکواستروئید به درمان پیشنهاد می شود زیرا باعث کاهش مورتالیتی و عوارض نورولوژیک طولانی مدت می گردد. در این شرایط می توان از پردنیزولون

با دوز ۲ mg/kg در روز (حداکثر ۶۰ میلی گرم) به مدت ۴ تا ۶ هفته و سپس قطع آهسته استفاده کرد (۳۹). در سایر موارد سل مانند درگیری استخوان و مفاصل یا سل منتشر شدید، در صورت استفاده از درمان استاندارد، معمولاً طول مدت درمان ۶-۹ ماه کافی است. در موارد خاص مانند زمانی که بیمار دچار عفونت سل مقاوم است، داروهای خط اول درمان را تحمل نمی کند، به دلیل تداخلات دارویی تمایل به استفاده از رژیم های 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.

الگوریتم شماره ۳۳- درمان عفونت سل نهفته و فعال در کودکان پس از پیوند کبد



الگوریتم شماره ۳۴- رویکرد به درمان عفونت سل نهفته و فعال در بیماران با نارسایی کبدی منتظر در لیست پیوند



جدول شماره ۲۷- دوزینگ داروهای خط اول درمان سل فعال

| دوزینگ* | اشکال دارویی | حداکثر دوز روزانه | عوارض جانبی | تنظیم دوز کلیوی |
|--------------------|------------------------------|-------------------|--|--|
| ۱۵-۲۰ mg/kg روزانه | کپسول های ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی گرم | ۶۰۰ mg | سمیت کبدی، راش، سائتوپنی، نفریت بینایی، تغییر رنگ ترشحات بدن به نارنجی | نیاز ندارد. |
| ۱۰-۱۵ mg/kg روزانه | قرص های ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم | ۳۰۰ mg | سمیت کبدی، نوروپاتی، سائتوپنی | نیاز ندارد. |
| ۳۰-۴۰ mg/kg روزانه | قرص ۵۰۰ میلی گرم | ۲۰۰۰ mg | سمیت کبدی، نفریت بینایی، سائتوپنی، هایپراوریسمی | در کودکان پیشنهاد خاصی مطرح نیست و بر اساس تجربه بزرگسالان، تنظیم دوز پیشنهاد می گردد. در بزرگسالان در کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ min/ml و بیماران همودیالیزی، دوز روزانه به صورت ۳ بار در هفته تجویز می شود. -در روزهای دیالیز بعد از دیالیز تجویز شود. |
| ۱۵ mg/kg روزانه | قرص ۴۰۰ میلی گرم | ۱۰۰۰ mg | سمیت بینایی به صورت نوریت اپتیک و از دست رفتن میدان دید | در کودکان پیشنهاد خاصی مطرح نیست و بر اساس تجربه بزرگسالان، تنظیم دوز پیشنهاد می گردد. در بزرگسالان در کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ min/ml و بیماران همودیالیزی، دوز روزانه به صورت ۳ بار در هفته تجویز می شود. -در روزهای دیالیز بعد از دیالیز تجویز شود. |

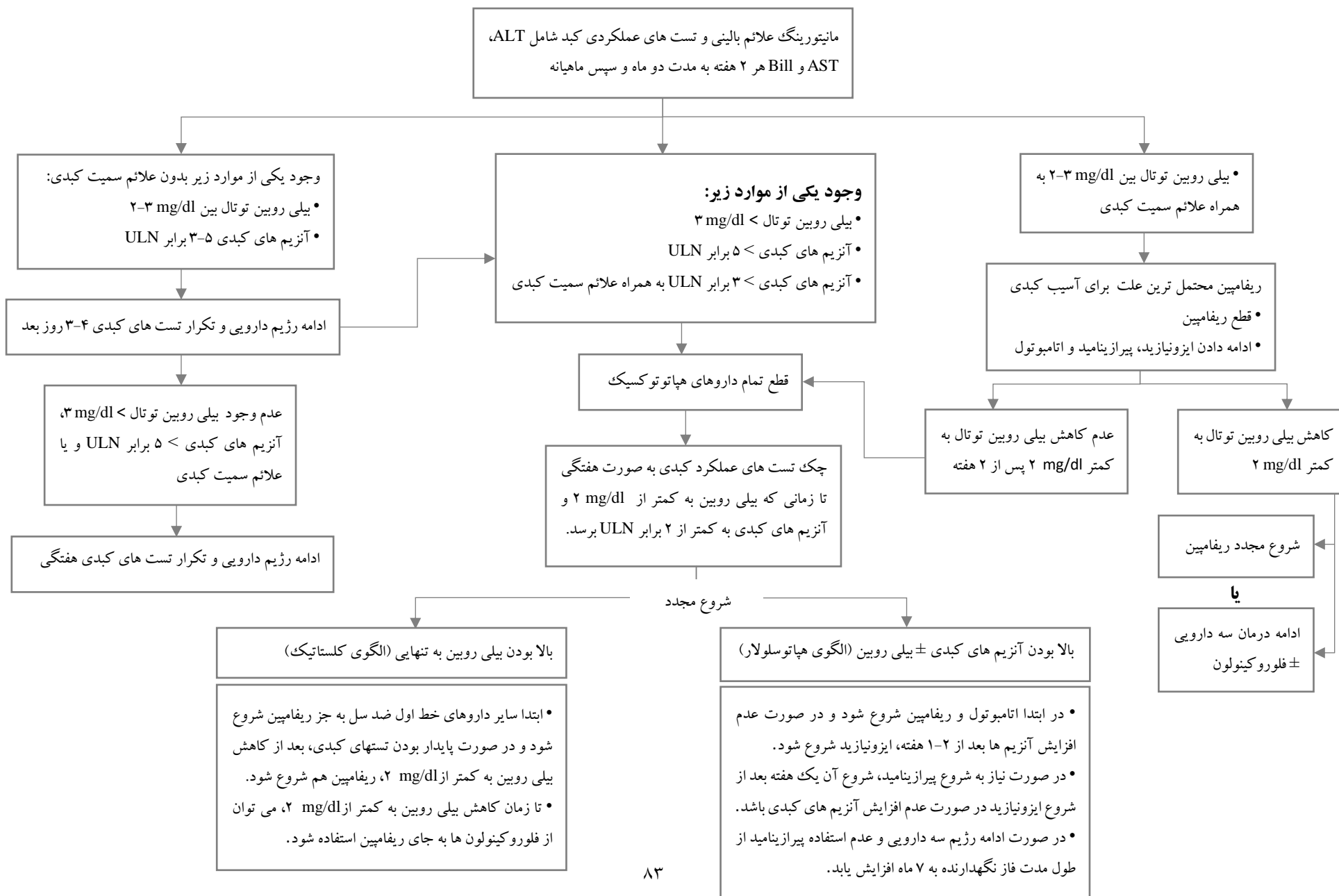
* در رژیم های ترکیبی جهت کاهش عوارض بهتر است از حد پایینی بازه دوز استفاده شود.

پایش و مدیریت عوارض داروهای ضد سل

یکی از چالش های درمان با داروهای ضد سل، هپاتوتوکسیسیته ناشی از ریفامپین، ایزونیاژید، پیرازینامید و سایر داروهاست. بیماری زمینه ای کبدی و مصرف همزمان داروهای هپاتوتوکسیک، ریسک این عارضه را افزایش می دهند. این نکته حائز اهمیت می باشد که سایر علل برای افزایش آنزیم های کبدی نظیر ریجکشن ارگان، عفونت های وایرال، عوارض ایجاد شده در سیستم صفراوی پس از پیوند، هپاتوتوکسیسیته ناشی از سایر داروها و دیگر عوامل احتمالی مد نظر قرار گیرد.

برای پایش سمیت کبدی، آنزیم های کبدی خصوصاً ALT باید هر ۲ هفته طی ۲ ماه اول درمان و سپس هر ماه بررسی شود. با توجه به اینکه عارضه دارویی ریفامپین بیشتر به صورت کلستاز است، چک بیلی روبین و آلکالن فسفاتاز در کنار آنزیم های کبدی توصیه می شود. برای مدیریت بیماران در صورت وقوع عوارض داروهای سل به الگوریتم شماره ۳۵ مراجعه شود

الگوریتم شماره ۳۵- رویکرد به هپاتوتوکسیسته ناشی از داروهای خط اول درمان سل



فصل پنجم: واکسیناسیون در کودکان قبل و بعد از پیوند کبد

انواع واکسن هایی که در این فصل در مورد تجویز آنها صحبت می شود، در الگوریتم های شماره ۳۷ و ۳۸ و جدول ۳۰ ارائه شده اند.

الگوریتم شماره ۳۶- فهرست واکسن هایی که پروتکل آنها در این فصل ارائه می شود.



گیرندگان پیوند در معرض ریسک افزایش یافته عوارض ناشی از ابتلا به عفونت ها می باشند. تمام تلاش ها به منظور تکمیل واکسیناسیون در بیماران و خانواده های آنان پیش از انجام پیوند باید صورت گیرد، اگرچه فاکتورهای نظیر سن بیماران، انجام پیوند به صورت اورژانسی، شدت بیماری و ... می تواند در تکمیل برنامه واکسیناسیون بیماران تاثیر گذار باشد. جدول شماره ۲۸ برنامه روتین کشوری واکسیناسیون را نشان می دهد. در این فصل نکاتی در مورد انجام واکسیناسیون قبل و بعد از پیوند، تسریع واکسیناسیون بیماران منتظر در لیست پیوند و شروع و یا تکمیل واکسیناسیون پس از پیوند توضیح داده شده است.

| جدول شماره ۲۸- جدول واکسیناسیون روتین کشوری کودکان | |
|--|---|
| برنامه | واکسن |
| بدو تولد | ب ب ژ، هپاتیت ب، فلج اطفال خوراکی |
| ۲، ۴ و ۶ ماهگی | پنج گانه (سه گانه + هپاتیت ب + هموفیلوس آنفلوانزا)، فلج اطفال خوراکی |
| ۱۲ ماهگی | MMR |
| ۱۸ ماهگی | یادآور اول سه گانه، یادآور فلج اطفال خوراکی، MMR |
| ۶ سالگی | یادآور دوم سه گانه، یادآور فلج اطفال خوراکی |

واکسن های غیر فعال

- واکسن های روتین باید در صورت امکان قبل از پیوند تزریق شوند.
- آخرین دوز آنها حتی الامکان حداقل دو هفته پیش از انجام پیوند دریافت شود.
- پروتکل های تسریع شده برای برخی واکسن ها امکان پذیر است (برای حداقل سن دریافت واکسن و فاصله بین دوزهای مختلف به جدول شماره ۳۰ مراجعه کنید).
- واکسن های روتین باید حدود ۳ تا ۶ ماه پس از پیوند و/یا زمانی که سرکوب سیستم ایمنی در سطح پایین قرار دارد، شروع مجدد شوند. امکان تجویز فرم غیر فعال واکسن فصلی آنفلوانزا یک ماه پس از پیوند وجود دارد (۵۶).
- خواهر و برادر و اعضای خانواده باید طبق دستورالعمل های معمول واکسینه شوند.

واکسن های زنده

- واکسن های زنده باید در صورت امکان قبل از پیوند تزریق شوند.
- آخرین دوز آنها بایستی حداقل ۴ هفته پیش از انجام پیوند دریافت شود.
- پروتکل های تسریع شده برای برخی واکسن ها امکان پذیر می باشد (برای حداقل سن دریافت واکسن و فاصله بین دوزهای مختلف به جدول شماره ۳۰ مراجعه کنید).
- واکسن های زنده بر اساس گایدلاین های فعلی پس از پیوند منع مصرف دارند، با این حال اخیراً گایدلاینی در مورد استفاده از واکسن های زنده پس از پیوند توسط گروهی از کارشناسان بین المللی پیشنهاد شده است (به جدول شماره ۲۹ مراجعه شود). بیماران باید تک به تک برای استفاده از واکسن های زنده پس از پیوند با در نظر گرفتن منافع / خطرات احتمالی بررسی شوند. شرایطی مانند شدت سرکوب

سیستم ایمنی بیمار، خطرات ناشی از ایجاد بیماری پس از تزریق واکسن، احتمال پاسخ دهی ناکافی به واکسیناسیون و شرایط اپیدمیولوژیک جامعه باید مد نظر قرار گیرد و با راهنمایی متخصصین پیوند کودکان شامل متخصص بیماری های عفونی، فارماکوتراپی و ایمونولوژی تصمیم نهایی اتخاذ گردد (۵۷).

• خواهر و برادر و اعضای خانواده باید طبق دستورالعمل های معمول واکسینه شوند. دریافت واکسن های زنده به جز فلج اطفال خوراکی توسط خواهر و برادر یا اعضای خانواده برای گیرندگان پیوند ارگان بی خطر است.

| جدول شماره ۲۹- ملاحظات و بررسی های لازم جهت تجویز واکسن های زنده در کودکان پس از پیوند کبد یا کلیه (۵۵) | |
|--|---|
| <p>گروه ۱: به تعویق انداختن واکسیناسیون</p> <ul style="list-style-type: none"> • بیمار از نظر بالینی خوب نباشد. • پیوند قلب، ریه و یا چند ارگانی • سرکوب سیستم ایمنی شدید • بیماران با رد پیوند فعلی • استفاده از: - تایمواگلوبولین طی ۱ سال قبل - آلمتوزوماب طی ۲ سال قبل - ریتوکسیمب طی ۱ سال قبل • استفاده از داروهای بیولوژیک نوین (غیر از موارد فوق) | <p>گروه ۲: ادامه دادن واکسیناسیون</p> |
| <p>• بیمار از نظر بالینی خوب باشد.</p> <p>• معیارهای گروه ۱ یا ۳ را ندارد و هر ۳ معیار زیر را دارد:</p> <p>۱. معیارهای جدول زمانی:</p> <p>- یک سال پس از پیوند و</p> <p>- ۲ ماه پس از ایزود رد پیوند</p> <p>و</p> <p>۲. معیارهای شدت سرکوب سیستم ایمنی:</p> <p>- استروئیدها (معادل پردنیزون) کمتر از ۲ mg/kg در روز یا دوز روزانه کمتر از ۲۰ میلی گرم</p> <p>- سطح تراف خونی تاکرولیموس یا سیرولیموس کمتر از ۸ ng/dl برای دو آزمایش متوالی</p> <p>- سطح تراف خونی سیکلوسپورین کمتر از ۱۰۰ ng/ml برای دو آزمایش متوالی</p> <p>و</p> <p>۳. حداقل معیارهای ایمنی:</p> <p>ALC -</p> <ul style="list-style-type: none"> • بیشتر از ۱۵۰۰ سلول در میکرولیتر (کودکان کوچکتر و مساوی ۶ سال) • بیشتر از ۱۰۰۰ سلول در میکرولیتر (کودکان بزرگتر از ۶ سال) <p>CD4 -</p> <ul style="list-style-type: none"> • بیشتر از ۷۰۰ سلول در میکرولیتر (کودکان کوچکتر و مساوی ۶ سال) • بیشتر از ۵۰۰ سلول در میکرولیتر (کودکان بزرگتر از ۶ سال) <p>IgG - توتال سرمی نرمال برای سن</p> | <p>گروه ۱: به تعویق انداختن واکسیناسیون</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>گروه ۳: واکسیناسیون با احتیاط</p> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • بیمارانی که مایکوفنولات موفتیل / سدیم مصرف می کنند. • بیمارانی که داروهای کاهش دهنده T سلول دریافت کرده اند: - تایموجلوبولین - بیش از یک سال قبل - آلمتوزومب - بیش از دو سال قبل • بیمارانی که ریتوکسیمب دریافت کرده اند - بیش از یک سال قبل • بیماران با وایرال لود EBV بالا و پایدار • گیرندگان پیوند کبد که تحت کاهش داروهای ایمونوساپرسیو با هدف قطع قرار می گیرند یا کسانی که به نظر می رسد دارای «تحمل عملکردی» هستند. |

واکسن پنتاوالان

این واکسن شامل توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری، سلول کامل غیرفعال سیاه سرفه، آنتی ژن سطحی هپاتیت ب و پلی ساکارید کپسولی هموفیلوس آنفلوانزا نوع ب به صورت همزمان است. مطابق پروتکل روتین کشوری، واکسیناسیون با سه دوز از واکسن پنتاوالان در ماه های ۲، ۴ و ۶ صورت می گیرد. چنانچه کودکان منتظر در لیست پیوند نیازمند تسریع واکسیناسیون باشند، می توان حداقل سن شش هفتگی را برای اولین دوز و حداقل فاصله ۴ هفته را بین سه دوز در نظر گرفت. قبل از پیوند و بعد از پیوند، کودکانی که سابقه دریافت واکسن پنتاوالان را ندارند و سن آنان بین ۱۲ ماهگی تا ۵ سالگی باشد، واکسیناسیون آنها با واکسن ثلاث و هپاتیت ب انجام شود و یک دوز واکسن هموفیلوس آنفلوانزا نیز تزریق گردد و یا در صورت عدم دسترسی به واکسن هموفیلوس آنفلوانزا، یک دوز واکسن پنتاوالان جایگزین یکی از دوزهای واکسن ثلاث در دوره واکسیناسیون بیمار شود. برای تجویز این واکسن پس از پیوند، باید حداقل ۶ ماه از پیوند گذشته باشد. کودکان بزرگتر از ۵ سال نیازی به دریافت واکسن پنتاوالان ندارند.

واکسن سه گانه اطفال (DTP^{۳۱})

این واکسن شامل توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری و سلول کامل غیرفعال سیاه سرفه به صورت همزمان است. با توجه به اینکه در حال حاضر در پروتکل روتین کشوری واکسن پنتاوالان وجود دارد، کودکان به صورت کلی سه دوز ابتدایی از واکسن کزاز، دیفتری و سیاه سرفه را با واکسن پنتاوالان در ماه ۲، ۴ و ۶ دریافت کرده و برای دوز چهارم و پنجم (یادآور اول و دوم) به ترتیب در ۱۸ ماهگی و ۶ سالگی واکسن DTP تزریق می شود. در صورتی که بنا به هر دلیلی واکسن پنتاوالان در دسترس نباشد یا منع مصرفی برای دریافت آن وجود داشته باشد، می توان در ۲، ۴، ۶، ۱۸ ماهگی و ۶ سالگی از واکسن DTP استفاده کرد. در صورت نیاز به تکمیل واکسیناسیون با پروتکل های تسریع شده، می توان حداقل سن شش هفتگی را برای اولین دوز و حداقل ۴ هفته بین دوزهای اول، دوم و سوم در نظر گرفت. حداقل سن تجویز دوز چهارم (یادآور اول) ۱۲ ماهگی است و حداقل ۴ ماه پس از دوز سوم باید تزریق شود. حداقل سن تجویز دوز پنجم (یادآور دوم) ۴ سالگی است و حداقل ۴ ماه پس از دوز چهارم تزریق شود.

^{۳۱} Diphtheria-Tetanus-Pertussis

پس از پیوند نیز در صورت عدم واکنش یا واکنش ناقص، ۶ ماه پس از پیوند واکنش شروع شده یا واکنش ناقص بوده، ادامه داده می‌شود. در صورتی که واکنش ناقص باشد، یک سری کامل واکنش حداقل ۶ ماه پس از پیوند انجام شود. اگر واکنش ناقص انجام شده باشد، واکنش حداقل ۶ ماه پس از پیوند ادامه داده شود و در صورتی که واکنش ناقص تکمیل شده باشد، اگر بیش از ده سال از آخرین دوز واکنش گذشته باشد، دوز دوگانه بزرگسالان دریافت کند.

نکات تکمیلی:

- در کودکانی که کنترل اندیکاسیونی برای دریافت واکنش سیه سرفه دارند (مانند انسفالوپاتی ایجاد شده طی ۷ روز ابتدایی پس از تزریق دوز قبلی واکنش)، از واکنش دو گانه اطفال (TD) (توکسوئید کزاز+ توکسوئید دیفتری) استفاده شود.
- توجه شود در صورتی که سن کودک هنگام تزریق یادآور اول سه گانه، چهار سال یا بیشتر باشد، یادآور دوم لزومی ندارد.
- در صورتی که هنگام شروع واکنش یا بعد از پیوند، سن کودک بیشتر از ۷ سال باشد، واکنش با واکنش دو گانه بزرگسالان (Td) انجام داده شود. در این صورت حداقل فاصله بین دوزهای اول، دوم و سوم ۴ هفته و بین دوز سوم و چهارم ۶ تا ۱۲ ماه است.
- در صورتی که حین تکمیل دوره واکنش، سن کودک بیشتر از ۷ سال شد، واکنش با واکنش دو گانه بزرگسالان (Td) ادامه داده شود.
- پس از آخرین نوبت واکنش سه گانه بایستی واکنش دو گانه ویژه بزرگسالان هر ده سال یک بار تکرار شود.

واکنش هپاتیت ب

مطابق پروتکل کشوری اولین دوز واکنش هپاتیت ب بدو تولد دریافت می‌شود و در صورت ادامه واکنش با واکنش پنتاوالان سه دوز دیگر در ۲، ۴ و ۶ ماهگی دریافت می‌شود. در صورت عدم دسترسی به واکنش پنتاوالان یا منع مصرف، دو دوز واکنش هپاتیت ب در ۲ و ۶ ماهگی باید دریافت شود. در صورت نیاز به تکمیل واکنش با پروتکل های تسریع شده، می‌توان از روش ۳ دوزی (روز ۰، ۱ و ۲) یا روش ۴ دوزی (روزهای ۰، ۷، ۲۱ و دوز بوستر ۶ تا ۱۲ ماه بعد) استفاده کرد. برای همه بیماران قبل از پیوند تیتراژ آنتی بادی اندازه گیری شود و در صورتی که anti-HBsAb کمتر از ۱۰ U/mL باشد، در صورت فاصله زمانی کافی تا پیوند، یک سری کامل واکنش هپاتیت ب قبل از پیوند انجام شود.

بعد از پیوند در صورت عدم واکنش پیش از پیوند، سری کامل واکنش هپاتیت ب شش ماه بعد از پیوند انجام شود. در صورت ناقص بودن واکنش پیش از پیوند، ادامه واکنش شش ماه بعد از پیوند از سر گرفته شود. در صورت تکمیل واکنش پیش از پیوند، anti-HBsAb چک شود و در صورتی که از ۱۰ U/mL کمتر باشد، یک سری کامل واکنش یک سال بعد از پیوند انجام شود. در تمامی موارد ۶ هفته پس از تکمیل سری واکنش تیتراژ anti-HBsAb چک شود و در صورت عدم پاسخ دهی می‌توان واکنش را با دوز ۲ برابر تکرار کرد.

واکسن آنفلوانزا

در تمام کودکان با سن بالای ۶ ماه، بعد از پیوند کبد واکسیناسیون سالیانه آنفلوانزا باید انجام شود. همچنین خانواده و افرادی که با این بیماران زندگی می کنند نیز باید به صورت سالیانه واکسن آنفلوانزا دریافت کنند. در بیماران پیوند شده به علت سرکوب سیستم ایمنی، از به کارگیری واکسن های زنده ضعیف شده آنفلوانزا (که به فرم اینترانازال در دنیا موجود است) خودداری گردد. همچنین واکسن های نو ترکیب آنفلوانزا (که در حال حاضر در بازار دارویی ایران موجود است) در کودکان زیر ۱۸ سال تاییدیه ندارند و نباید مورد استفاده قرار گیرد. واکسن های آنفلوانزا غیر فعال در این گروه از بیماران قابلیت استفاده دارند و به صورت سه ظرفیتی و چهار ظرفیتی موجود هستند. در صورت امکان و دسترسی، توصیه می شود از واکسن های چهار ظرفیتی استفاده شود. در کودکان بالای ۹ سال تزریق یک دوز از واکسن آنفلوانزا سه ظرفیتی یا چهار ظرفیتی کافی است. برای کودکان ۶ ماه تا ۹ سالی که تاکنون واکسن آنفلوانزا دریافت نکرده اند یا فقط ۱ دوز واکسن آنفلوانزا را تا پیش از یکم ژوئیه (اواسط مرداد ماه) دریافت کرده باشند، دو دوز از واکسن با فاصله حداقل ۴ هفته تزریق شود. برای کودکان بزرگتر از ۳۶ ماه، ۰/۵ سی سی واکسن و برای کودکان ۶ تا ۳۶ ماه، ۰/۲۵ تا ۰/۵ سی سی (بر اساس توصیه کارخانه سازنده) تزریق گردد.

واکسن پاپیلوما ویروس انسانی (HPV^{۳۲})

ریسک ابتلا به بدخیمی های مرتبط با پاپیلوما ویروس انسانی در گیرندگان پیوند افزایش می یابد. گایدلاین AST بر اهمیت تکمیل دوره واکسیناسیون پیش از جراحی پیوند تاکید دارد و در صورت عدم انجام یا تکمیل واکسیناسیون پیش از پیوند، می توان ۳ تا ۶ ماه پس از پیوند واکسیناسیون را آغاز یا تکمیل کرد (۵۶). پایین ترین سن شروع واکسن طبق اکثر راهنما ها ۹ سالگی است، اگر چه طبق گایدلاین کانادا در ۷ سالگی نیز می توان آن را تزریق کرد. جهت انجام واکسیناسیون مطابق پروتکل زیر دو یا سه دوز برای بیماران در نظر گرفته می شود (۳۹):

- **بیمارانی که دوره واکسیناسیون را قبل از ۱۵ سالگی شروع کنند:** در این صورت دو دوز واکسن بایستی تجویز شود. دوز اول در ماه صفر و دوز دوم طی ماه ۶ تا ۱۲ تزریق گردد. اگر دوز دوم با فاصله کمتر از ۵ ماه از دوز اول تزریق شد، یک دوز دیگر حداقل ۱۲ هفته پس از دوز دوم و حداقل ۵ ماه پس از دوز اول تجویز گردد.
- **بیمارانی که دوره واکسیناسیون را پس از ۱۵ سالگی شروع کنند:** در این صورت سه دوز واکسن بایستی تجویز گردد. دوز اول در ماه صفر، دوز دوم بین ماه ۱ تا ۲ و دوز سوم ماه ۶ تزریق گردد. حداقل فاصله بین دوز اول و دوم ۴ هفته، بین دوز دوم و سوم ۱۲ هفته و بین دوز اول و سوم ۵ ماه است.
- **بیماران با هر سنی با سیستم ایمنی سرکوب شده یا پس از پیوند:** این بیماران نیز باید سه دوز واکسن مطابق روش ذکر شده در بند بالا دریافت کنند. در صورتی که بیمار پیوند انجام داده باشد، واکسیناسیون حداقل ۳ تا ۶ ماه پس از پیوند باید شروع گردد.

واکسن پنموکوک

ریسک بیماری تهاجمی پنموکوک در بیماران دریافت کننده ارگان پیوندی از جمعیت نرمال بیشتر است. بیماران با نارسایی کبدی و همچنین بیماران پس از انجام پیوند کاندید دریافت واکسن پنموکوک می باشند. در صورت دریافت واکسن قبل از پیوند، آخرین دوز باید حداقل ۲ هفته پیش از جراحی پیوند باشد. ادامه یا شروع واکسیناسیون بعد از پیوند حداقل ۳ تا ۶ ماه پس از انجام جراحی صورت گیرد. پروتکل دریافت واکسن پنموکوک قبل و بعد از پیوند براساس سن به صورت زیر است:

بیماران کمتر از ۲ سال (قبل یا بعد از پیوند): کودکان کمتر از ۲ سال مطابق برنامه روتین واکسیناسیون، ۴ دوز از واکسن پنموکوک کائزوگه ۱۳ ظرفیتی (PCV13^{۳۳}) دریافت کنند. پروتکل روتین بدین صورت می باشد که دوز اول، دوم و سوم به ترتیب ۲، ۴ و ۶ ماهگی و دوز چهارم طی ۱۲ تا ۱۵ ماهگی با فاصله حداقل ۸ هفته از دوز سوم تزریق می گردد. چنانچه کودکان منتظر در لیست پیوند نیازمند تسریع واکسیناسیون باشند می توان حداقل سن شش هفتگی را برای اولین دوز و حداقل فاصله ۴ هفته را بین سه دوز اول در نظر گرفت. حداقل سن تجویز دوز چهارم، ۱۲ ماهگی و حداقل فاصله ۸ هفته از دوز سوم است (مراجعه به الگوریتم شماره ۳۷).

بیماران ۲ تا ۶ سال (قبل یا بعد از پیوند): در این گروه بسته به اینکه بیمار چند دوز واکسن PCV13 را تا پیش از ۲ سالگی دریافت کرده است رویکرد متفاوت خواهد بود (مراجعه به الگوریتم شماره ۳۷):

کمتر از ۳ دوز: دو دوز واکسن PCV13 با فاصله حداقل ۸ هفته از یکدیگر و حداقل ۸ هفته از آخرین دوز PCV13 دریافت شود.

۳ دوز: یک دوز واکسن PCV13 با فاصله حداقل ۸ هفته از آخرین دوز PCV13 دریافت شود.

۴ دوز: واکسیناسیون کامل بوده است و نیازی به دریافت مجدد واکسن PCV13 نیست.

پس از تکمیل دوره PCV13، در صورتی که بیمار سابقه دریافت واکسن پنموکوک پلی ساکاریدی ۲۳ ظرفیتی (PPSV23^{۳۴}) بعد از دو سالگی را نداشته باشد، باید یک دوز واکسن PPSV23 با فاصله حداقل ۸ هفته از آخرین دوز PCV13 دریافت کند. برای بیماران با نقص ایمنی یا پس از پیوند کبد دوز دوم PPSV23 با فاصله پنج سال از دوز اول و به شرط گذشتن حداقل ۶ ماه از پیوند تجویز شود.

بیماران ۶ تا ۱۸ سال:

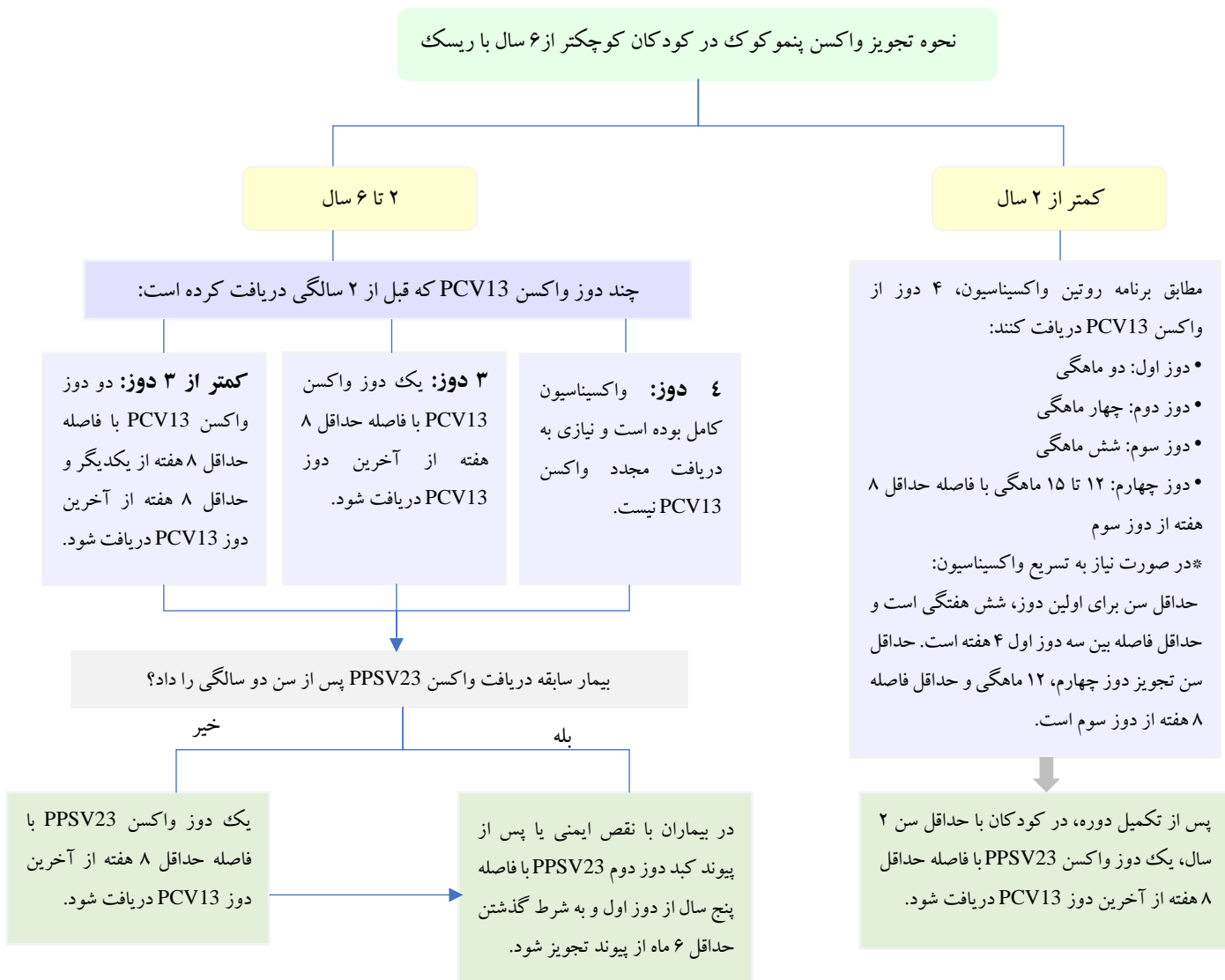
• قبل از پیوند: تمامی کودکان با نارسایی کبدی منتظر در لیست پیوند باید واکسن پنموکوک را دریافت کنند. بدون توجه به سابقه دریافت PCV13، در صورتی که تا کنون واکسن PPSV23 دریافت نکرده باشند، یک دوز واکسن PPSV23 تجویز گردد. در صورت انجام پیوند، مطابق دستور العمل واکسیناسیون بعد از پیوند، جهت نیاز یا عدم نیاز به دریافت واکسن تصمیم گیری شود (مراجعه به الگوریتم شماره ۳۸).

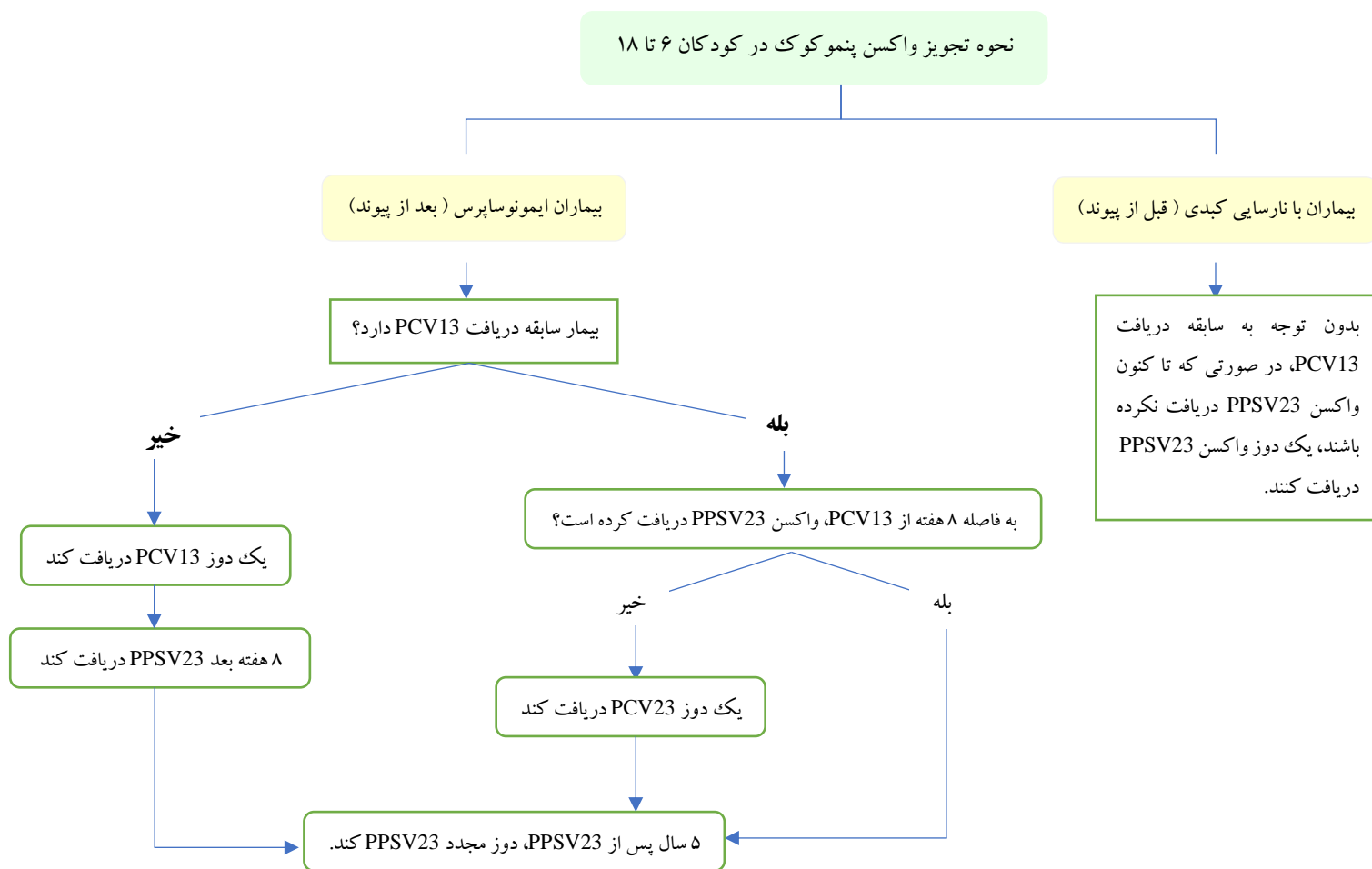
• پس از پیوند: پس از انجام جراحی پیوند، واکسیناسیون پنموکوک بر اساس سابقه دریافت PCV13 و PPSV23 حداقل ۳ تا ۶ ماه پس از پیوند انجام شود (مراجعه به الگوریتم شماره ۳۸):

^{۳۳} Pneumococcal conjugate vaccine 13
^{۳۴} Pneumococcal polysaccharide vaccine 23

- سابقه دریافت واکسن پنموکوک از هیچ نوعی ندارد: یک دوز واکسن PCV13 + یک دوز واکسن PPSV23 حداقل ۸ هفته پس از دریافت PCV13 + یک دوز PPSV23 با فاصله ۵ سال از دوز اول آن
- تنها سابقه دریافت یک دوز PPSV23 دارد: یک دوز واکسن PCV13 حداقل ۸ هفته پس از دریافت PPSV23 + یک دوز PPSV23 با فاصله ۵ سال از دوز اول آن
- ۲ دوز PPSV23 دریافت کرده است و سابقه دریافت PCV13 ندارد: یک دوز واکسن PCV13 حداقل ۸ هفته پس از دریافت آخرین دوز PPSV23
- ≥ 1 دوز PCV13 دریافت کرده است و سابقه دریافت PPSV23 ندارد: یک دوز واکسن PPSV23 حداقل ۸ هفته پس از دریافت آخرین دوز PCV13 + یک دوز PPSV23 با فاصله ۵ سال از دوز اول آن
- ≥ 1 دوز PCV13 دریافت کرده است و سابقه دریافت یک دوز PPSV23 دارد: دومین دوز PPSV23 با فاصله ۵ سال از دوز اول آن

الگوریتم شماره ۳۷- نحوه تجویز واکسن پنموکوک در کودکان کوچکتر از ۶ سال با ریسک بالا





-توجه داشته باشید در صورت دریافت واکسن قبل از پیوند، آخرین دوز باید حداقل ۲ هفته پیش از جراحی پیوند و از طرفی از سرگیری یا شروع واکسیناسیون حداقل ۳ تا ۶ ماه پس از انجام جراحی پیوند صورت گیرد.

واکسن ب.ث.ژ

باسیل ژرین کالمت یک سویه زنده از مایکوباکتریوم بوویس^{۳۵} است که برای پیشگیری از توبرکولوزیس و سایر عفونت های مایکوباکتریوم استفاده می شود. مطابق پروتکل کشوری واکسیناسیون، تمامی کودکان بدو تولد واکسن ب.ث.ژ را دریافت می کنند. در صورتی که بیمار در زمان نوزادی واکسن ب.ث.ژ را دریافت کرده باشد، نیاز به دوز اضافه تری قبل از پیوند نیست. در صورتی که کودک به هر دلیلی واکسن ب.ث.ژ را دریافت نکرده باشد، در صورتی که کمتر از یک سال داشته باشد و تا انجام پیوند حداقل سه ماه فاصله زمانی وجود داشته باشد تجویز واکسن با در نظر گرفتن منافع و مضرات آن می تواند در نظر گرفته شود. تجویز واکسن بعد از پیوند به علت ریسک ابتلا به عفونت نباید انجام شود.

واکسن سرخک، سرخجه و اوریون (MMR^{۳۱})

واکسن MMR شامل ویروس های زنده ضعیف شده سرخک، سرخجه و اوریون است. مطابق پروتکل روتین کشوری واکسیناسیون، اولین دوز این واکسن در یک سالگی و دوز دوم ۱۸ ماهگی تزریق می شود. تمامی کودکان کاندید پیوند حتی الامکان بایستی واکسن MMR را قبل از پیوند دریافت کنند و در صورت نیاز از پروتکل های تسریع شده استفاده کنند. حداقل سن دریافت اولین دوز ۶ ماهگی است اگرچه در این زمان کارایی واکسن به علت آنتی بادی های مادری تحت تاثیر قرار می گیرد؛ در این صورت اگر بیمار به سن یک سالگی رسید و همچنان پیوند کبد برای ایشان انجام نگرفته بود، واکسیناسیون MMR با دو دوز دیگر با حداقل فاصله ۴ هفته بین دو دوز، تکمیل شود به شرط آنکه بین انجام جراحی پیوند و آخرین دوز واکسن حداقل ۴ هفته فاصله زمانی وجود داشته باشد. با توجه به اینکه پیشنهاد می شود حداقل ۴ هفته بین تجویز واکسن MMR و انجام پیوند فاصله باشد، در صورتی که ارگان پیوندی برای کودک یافت شد بایستی به صورت موردی در خصوص ماندگاری کودک در لیست انتظار پیوند تا سپری شدن این ۴ هفته و یا انجام پیوند و پس از آن دریافت درمان مناسب و یا ایمونوگلوبولین مانند IVIG تصمیم گیری شود. تمامی کودکان ۴ تا ۱۸ سالی که واکسن MMR را طبق جدول واکسیناسیون دوران طفولیت خود دریافت نکرده اند، باید پیش از پیوند دوره دو دوزی واکسیناسیون MMR را با حداقل فاصله ۴ هفته تکمیل نمایند.

پس از پیوند در صورتی که بیمار شرایط ذکر شده در جدول شماره ۲۹ را داشته باشد، تزریق این واکسن حداقل یک سال پس از پیوند قابل انجام است. اگر قبل از پیوند واکسن دریافت نکرده باشد، دو دوز واکسن با فاصله حداقل ۴ هفته بایستی دریافت کند. اگر سابقه دریافت یک دوز MMR قبل از پیوند دارد، یک سال پس از پیوند یک دوز واکسن بگیرد و ۶ هفته بعد سرولوژی چک شود. اگر سرولوژی منفی بود دوز سوم دریافت شود. اگر بیمار سابقه دریافت دو دوز واکسن قبل از پیوند دارد در صورت دسترسی می توان، سرولوژی چک کرد و اگر سرولوژی منفی بود دوز بوستر را نظر گرفت (۵۷، ۵۸).

واکسن فلج اطفال

قبل از پیوند تمامی کودکان بایستی واکسن فلج اطفال را مطابق پروتکل روتین کشوری دریافت کنند و در صورت نیاز، کودکان منتظر در لیست پیوند از روش های تسریع شده جهت تکمیل دوره واکسیناسیون پیش از پیوند استفاده کنند. واکسن فلج اطفال به صورت خوراکی OPV^{۳۷} (زنده ضعیف شده) و تزریقی IPV^{۳۸} (غیرفعال) در ایران موجود است. در حال حاضر پروتکل کشوری شامل استفاده از OPV در زمان تولد، ۲، ۴ و ۶ ماهگی، به علاوه دو دوز یادآور در ۱۸ ماهگی و ۶ سالگی است. حداقل فاصله بین چهار دوز اول ۴ هفته است.

Measles, Mumps, Rubella ^{۳۱}
Oral poliovirus vaccine ^{۳۷}
Inactivated Poliovirus Vaccine ^{۳۸}

پس از پیوند باید از فرم غیر فعال واکسن یعنی IPV استفاده کرد. در صورت تکمیل واکسیناسیون پیش از پیوند، یک دوز بوستر IPV پس از پیوند تجویز شود. در صورت ناقص بودن واکسیناسیون پیش از پیوند، ادامه دوره واکسیناسیون مطابق برنامه روتین کشوری (۵ دوزی) با IPV تکمیل گردد و در صورت عدم واکسیناسیون پیش از پیوند، سری ۴ دوزی از واکسن IPV با رعایت فاصله بین دوزها تجویز شود. استفاده از OPV پس از پیوند به هیچ عنوان مجاز نیست و افرادی که با این بیماران زندگی می کنند نیز باید از واکسن غیر فعال استفاده کنند و در صورت تجویز نادرست OPV برای اعضای خانواده، رعایت بهداشت دست ها و اجتناب از تماس نزدیک با بیمار حداقل برای ۶-۴ هفته باید صورت گیرد.

واکسن آبله مرغان

قبل از پیوند برای همه بیماران سرولوژی VZV چک گردد. در صورت منفی بودن، دو دوز واکسن برای بیماران در نظر گرفته شود. به علت وجود آنتی بادی های مادری قبل از یک سال و در نتیجه کاهش اثربخشی واکسن، ترجیحاً واکسن بالای یکسال تزریق شود؛ اگر چه حداقل سن تزریق واکسن ۶ ماه می باشد. دوز دوم حداقل با فاصله چهار هفته از دوز اول تزریق گردد. ۴ هفته پس از آخرین دوز، سرولوژی چک شود و در صورت منفی بودن، دوز سوم تزریق گردد. با توجه به اینکه واکسن واریسلا، ویروس زنده ضعیف شده می باشد، حداقل ۴ هفته قبل از پیوند باید آخرین دوز آن دریافت گردد و اگر پیش از سپری شدن این ۴ هفته، پیوند اورژانسی برای بیمار صورت گیرد، پروفیلاکسی با آسیکلوویر تزریقی یا وال آسیکلوویر خوراکی پس از پیوند انجام گردد.

پس از پیوند در صورتی که بیمار شرایط ذکر شده در جدول شماره ۲۹ را داشته باشد، تزریق این واکسن حداقل یک سال پس از پیوند قابل انجام است. اگر قبل از پیوند واکسن دریافت نکرده باشد، دو دوز واکسن با فاصله ۴ هفته دریافت کند. اگر قبل از پیوند یک دوز واکسن دریافت کرده باشد، یک دوز واکسن یکسال پس از پیوند دریافت کند، ۴ هفته بعد سرولوژی چک شود و در صورت سرنگاتیو بودن، یک دوز دیگر در نظر گرفته شود. اگر قبل از پیوند دو دوز واکسن دریافت کرده باشد، در صورت سرنگاتیو بودن یک سال پس از پیوند، یک دوز بوستر در نظر گرفته شود (۵۷، ۵۹).

جدول شماره ۳۰- نکات و ملاحظات تجویز واکسن های غیرفعال و زنده قبل و بعد از پیوند

| نام واکسن | حداقل سن برای تزریق اولین دوز | حداقل فاصله زمانی بین تزریق دوزها در صورت نیاز به تسریع واکسیناسیون | تجویز قبل از پیوند | تجویز بعد از پیوند |
|----------------------------|-------------------------------|--|---|---|
| پنتاوالان | ۶ هفتگی | حداقل ۴ هفته بین دوزهای اول، دوم و سوم | الف) در صورتی که واکسیناسیون با واکسن پنتاوالان قبل از یک سالگی به طور کامل انجام شده است: اقدامی نیاز نیست. ب) کودکانی که سابقه دریافت واکسن پنتاوالان را ندارند و سن آنان بین ۱۲ ماهگی تا ۵ سالگی باشد: واکسیناسیون آنها با واکسن ثلاث و هپاتیت ب انجام شود و یک دوز واکسن هموفیلوس نیز تزریق گردد یا در صورت عدم دسترسی به واکسن هموفیلوس، یک دوز واکسن پنتاوالان جایگزین یکی از دوزهای واکسن ثلاث در دوره واکسیناسیون بیمار شود. ج) کودکان بزرگتر از ۵ سال: نیازی به دریافت واکسن پنتاوالان ندارند. | به شرط گذشتن حداقل ۶ ماه پس از پیوند: الف) کودکانی که سابقه دریافت واکسن پنتاوالان را ندارند و سن آنان بین ۱۲ ماهگی تا ۵ سالگی باشد، واکسیناسیون آنها با واکسن ثلاث و هپاتیت ب انجام شود و یک دوز واکسن هموفیلوس نیز تزریق گردد یا در صورت عدم دسترسی به واکسن هموفیلوس، یک دوز واکسن پنتاوالان جایگزین یکی از دوزهای واکسن ثلاث در دوره واکسیناسیون بیمار شود. ب) بیمارانی که واکسیناسیون پنتاوالان را مطابق پروتکل روتین کشوری قبل از پیوند دریافت کردند، نیازمند دوز بیشتری از واکسن پنتاوالان نمی باشند. ج) کودکان بزرگتر از ۵ سال نیازی به دریافت واکسن پنتاوالان ندارند. |
| سه گانه اطفال (DTP) | ۶ هفتگی | - حداقل ۴ هفته بین دوزهای اول، دوم و سوم - حداقل سن تجویز دوز چهارم ۱۲ ماهگی و حداقل ۴ ماه پس از دوز سوم - حداقل سن تجویز دوز پنجم ۴ سالگی و حداقل ۴ ماه پس از دوز چهارم * در کودکانی که واکسن پنتاوالان دریافت کرده اند، مطابق این نکات دوزهای چهارم و پنجم DTP دریافت کنند. | الف) واکسیناسیون به طور کامل انجام شده است: اقدامی نیاز نیست. ب) واکسیناسیون انجام نشده باشد یا به صورت ناقص صورت گرفته باشد: با رعایت فواصل زمانی دستور العمل تسریع شده، واکسیناسیون آغاز یا تکمیل گردد. | به شرط گذشتن حداقل ۶ ماه پس از پیوند: الف) واکسیناسیون قبل از پیوند انجام نشده باشد: یک سری کامل واکسیناسیون حداقل ۶ ماه پس از پیوند ب) واکسیناسیون قبل از پیوند به صورت ناقص انجام شده باشد: ادامه واکسیناسیون حداقل ۶ ماه پس از پیوند ج) واکسیناسیون قبل از پیوند تکمیل شده باشد: اگر بیش از ده سال از آخرین دوز واکسن گذشته باشد، دوز دوگانه بزرگسالان دریافت کند. |

| | | | |
|--|---|---|--|
| <p>هپاتیت ب</p> | <p>بدو تولد</p> | <p>الف) روش ۳ دوزی: روز ۰، ماه ۱ و ماه ۲ ب) روش ۴ دوزی: روزهای ۰، ۷، ۲۱ و دوز بوستر ۶ تا ۱۲ ماه بعد</p> | <p>قبل از پیوند تیتر آنتی بادی اندازه گیری شود و در صورتی که anti-HBsAb کمتر از 10 U/mL باشد، در صورت فاصله زمانی کافی تا پیوند، یک سری کامل واکسیناسیون قبل از پیوند انجام شود.</p> <p>الف) در صورت عدم واکسیناسیون پیش از پیوند: سری کامل واکسیناسیون هپاتیت ب شش ماه بعد از پیوند انجام شود.</p> <p>ب) در صورت ناقص بودن واکسیناسیون پیش از پیوند: ادامه واکسیناسیون شش ماه بعد از پیوند از سر گرفته شود.</p> <p>ج) در صورت تکمیل واکسیناسیون پیش از پیوند: anti-HBsAb چک شود و در صورتی که از 10 U/ml کمتر باشد، یک سری کامل واکسیناسیون یک سال بعد از انجام شود.</p> <p>توجه: در تمامی موارد ۶ هفته پس از تکمیل سری واکسیناسیون تیتر anti-HBsAb چک شود و در صورت عدم پاسخ دهی می توان واکسیناسیون را با دوز ۲ برابر تکرار کرد.</p> |
| <p>آنفلوانزا (نوع غیر فعال سه یا چهار ظرفیتی)</p> | <p>۶ ماهگی</p> | <p>۴ هفته</p> | <p>الف) ۶ ماه تا ۹ سال: در صورتی که بیمار سابقه دریافت یک یا کمتر از یک واکسن را داشته باشد، دو واکسن با فاصله ۴ هفته دریافت کند.</p> <p>ب) بالای ۹ سال: تزریق یک دوز واکسن کافی است.</p> <p>واکسیناسیون حداقل یک ماه پس از پیوند در صورت وجود این شرایط انجام شود: * شیوع آنفلوانزا * پیوند بلافاصله قبل از فصل شیوع آنفلوانزا واکسیناسیون به صورت سالیانه ادامه داده شود.</p> <p>تعداد دوزهای دریافتی مانند قبل از پیوند، براساس سن بیمار و سابقه واکسیناسیون قبلی خواهد بود.</p> |
| <p>پاپیلوما وروس انسانی</p> | <p>۹ سالگی (۷) سالگی طبق گایدلاین کانادایی)</p> | <p>برای برنامه سه دوزی: بین دوز اول و دوم حداقل ۴ هفته، بین دوز دوم و سوم حداقل ۱۲ هفته و بین دوز اول و سوم حداقل ۵ ماه</p> | <p>الف) شروع واکسیناسیون قبل از ۱۵ سالگی: تجویز دو دوز واکسن (دوز اول در ماه صفر و دوز دوم طی ماه ۶ تا ۱۲) تزریق گردد. اگر دوز دوم با فاصله کمتر از ۵ ماه از دوز اول تزریق شد، یک دوز دیگر حداقل ۱۲ هفته پس از دوز دوم و حداقل ۵ ماه پس از دوز اول تجویز گردد.</p> <p>ب) شروع واکسیناسیون پس از ۱۵ سالگی: تجویز سه دوز واکسن (دوز اول در ماه صفر، دوز دوم ماه ۱ تا ۲ و دوز سوم ماه ۶ تزریق گردد).</p> <p>واکسیناسیون حداقل پس از ۳ تا ۶ ماه بعد از پیوند شروع یا ادامه داده شود:</p> <p>الف) در صورت عدم واکسیناسیون پیش از پیوند: بدون توجه به سن سه دوز واکسن در ماه صفر، ماه ۱ تا ۲ و ماه ۶ در نظر گرفته شود.</p> <p>ب) در صورت واکسیناسیون ناقص پیش از پیوند: واکسیناسیون جهت تکمیل دوره سه دوزی با در نظر گرفتن حداقل فواصل زمانی ادامه داده شود.</p> |

| | | | | |
|--|---|--|-----------------|--|
| <p>شروع یا ادامه واکسیناسیون ۶-۳ ماه پس از پیوند بر اساس سن مطابق الگوریتم های شماره ۳۷ و ۳۸</p> | <p>برای بیماران با نارسایی کبدی قبل از پیوند مطابق الگوریتم شماره ۳۶ و ۳۷ واکسیناسیون انجام شود.</p> | <p>حداقل ۴ تا ۸ هفته</p> | <p>۶ هفتگی</p> | <p>پنموکوک کائزوگه (PCV13)</p> |
| <p>استفاده از این واکسن بعد از پیوند ممنوع است.</p> | <p>در صورت عدم دریافت واکسن در بدو تولد، در کودکان کمتر از یک سال تجویز واکسن با در نظر گرفتن منافع و مضرات آن می تواند در نظر گرفته شود، به شرط آنکه تا انجام پیوند حداقل سه ماه فاصله زمانی وجود داشته باشد.</p> | <p>حداقل ۶ تا ۸ هفته پس از آخرین دوز واکسن کائزوگه</p> | <p>۲ سالگی</p> | <p>پنموکوک پلی ساکارییدی (PPSV23)</p> |
| <p>در صورتی که بیمار مطابق جدول شماره ۲۹ شرایط دریافت واکسن زنده پس از پیوند را داشته باشد: الف) اگر قبل از پیوند واکسن دریافت نکرده باشد: دو دوز واکسن با فاصله ۴ هفته دریافت کند. ب) اگر سابقه دریافت یک دوز MMR قبل از پیوند دارد: یک دوز واکسن بگیرد و ۶ هفته بعد سرولوژی چک شود. اگر سرولوژی منفی بود دوز سوم دریافت شود. ج) اگر بیمار سابقه دریافت دو دوز واکسن قبل از پیوند دارد: در صورت دسترسی می توان، سرولوژی چک کرد و اگر سرولوژی منفی بود دوز بوستر را در نظر گرفت.</p> | <p>• در صورت تجویز واکسن قبل از یکسالگی: دوره واکسیناسیون را با دو دوز دیگر با حداقل فاصله ۴ هفته تکمیل نماید به شرط آنکه بین انجام جراحی پیوند و آخرین دوز واکسن حداقل ۴ هفته زمان وجود داشته باشد. • در صورتی که مدت زمان زیادی از تکمیل واکسیناسیون گذشته باشد: پیشنهاد می شود قبل از پیوند سرولوژی MMR چک شود و در صورت منفی بودن به شرط داشتن حداقل ۴ هفته زمان تا انجام پیوند، دوره واکسیناسیون تکمیل گردد.</p> | <p>۴ هفته</p> | <p>۶ ماهگی</p> | <p>MMR</p> |
| <p>استفاده از این واکسن بعد از پیوند ممنوع است. در صورت نیاز از IPV استفاده شود.</p> | <p>آخرین دوز واکسن باید حداقل ۴ هفته پیش از انجام پیوند دریافت شود.</p> | <p>حداقل ۴ هفته بین ۴ دوز ابتدایی</p> | <p>بدو تولد</p> | <p>فلج اطفال خوراکی (OPV)</p> |

| | | | | |
|---|--|--|----------------|---|
| <p>۳ تا ۶ ماه پس از پیوند: الف) در صورت تکمیل واکسیناسیون پیش از پیوند یک دوز بوستر IPV تجویز شود. ب) در صورت ناقص بودن واکسیناسیون پیش از پیوند: دوره واکسیناسیون مطابق برنامه روتین کشوری (۵ دوزی) با IPV تکمیل گردد. ج) در صورت عدم واکسیناسیون پیش از پیوند: سری ۴ دوزی از واکسن IPV با رعایت فاصله بین دوزها تجویز شود.</p> | <p>آخرین دوز واکسن باید حداقل ۲ هفته پیش از انجام پیوند دریافت شود.</p> | <p>بین دوز اول و دوم حداقل ۴ هفته بین دوز دوم و سوم حداقل ۴ هفته بین دوز سوم و چهارم حداقل ۶ ماه</p> | <p>۶ هفتگی</p> | <p>فلج اطفال تزریقی (IPV)</p> |
| <p>در صورتی که بیمار مطابق جدول شماره ۲۹ شرایط دریافت واکسن زنده پس از پیوند را داشته باشد: الف) اگر قبل از پیوند واکسن دریافت نکرده باشد: دو دوز واکسن با فاصله ۴ هفته دریافت کند. ب) اگر قبل از پیوند یک دوز واکسن دریافت کرده باشد: یک دوز واکسن دریافت کند. ۴ هفته بعد سرولوژی چک شود و در صورت سرنگاتیو بودن، یک دوز دیگر در نظر گرفته شود. ج) اگر قبل از پیوند دو دوز واکسن دریافت کرده باشد: در صورت سرنگاتیو بودن، یک دوز بوستر در نظر گرفته شود.</p> | <p>• برای همه بیماران قبل از پیوند سرولوژی VZV چک گردد. در صورت منفی بودن، دو دوز واکسن برای بیماران در نظر گرفته شود. • در صورت تجویز واکسن قبل از یکسالگی، دوره واکسیناسیون را با دو دوز دیگر با حداقل فاصله ۴ هفته تکمیل نماید به شرط آنکه بین انجام جراحی پیوند و آخرین دوز واکسن حداقل ۴ هفته زمان وجود داشته باشد.</p> | <p>۴ هفته</p> | <p>۶ ماهگی</p> | <p>آبله مرغان (واریسلا)</p> |

تداخلات واکسن ها و داروهای مهم مورد استفاده پس از پیوند

ریتوکسیمب

ریتوکسیمب هم پاسخ ایمنی هومورال و هم پاسخ ایمنی سلولی را در برابر واکسیناسیون کاهش می دهد. سه ماه پس از تزریق دارو، سلول های لنفوسیت B شروع به ریکاوری می کنند، اما ممکن است ۱۲ ماه یا بیشتر طول بکشد تا به طور کامل به شرایط عادی برگردد.

- واکسن های زنده در بیمارانی که ایمونوساپرس نیستند و منع مصرفی برای دریافت این واکسن ها را ندارند، حداقل باید یک ماه پیش از انفوزیون ریتوکسیمب دریافت شده باشند.

- پس از دریافت ریتوکسیمب، تجویز واکسن های غیرفعال حداقل ۶ ماه بعد از دریافت آخرین دوز ریتوکسیمب از صورت گیرد. برای واکسن های زنده، در صورت نبود منع مصرف دیگر، حداقل ۹ تا ۱۲ ماه بعد از دریافت آخرین دوز ریتوکسیمب امکان تجویز آنها وجود دارد.

- به علت کاهش پاسخ ایمنی به واکسن کزاز خصوصاً طی شش ماه اول پس از تزریق ریتوکسیمب، در صورت ایجاد زخم آلوده، تجویز ایمونوگلوبولین برای بیمار انجام شود.

- در نهایت باید مزایای بالقوه واکسیناسیون در اسرع وقت پس از دریافت ریتوکسیمب، در برابر شرایط بیمار، پاسخ ایمنی ضعیف به واکسن، عوارض جانبی احتمالی و خطر بالقوه بروز عفونت در نظر گرفته شود و برای واکسیناسیون بیمار تصمیم گیری شود.

تایموگلوبولین

- واکسن های زنده ضعیف شده یا غیر فعال باید حداقل شش هفته پیش از دریافت تایموگلوبولین دریافت شده باشند.
- پس از دریافت تایموگلوبولین، تجویز واکسن های غیرفعال حداقل ۲ تا ۳ ماه بعد از دریافت آخرین دوز تایموگلوبولین صورت گیرد.

- واکسن های زنده ضعیف شده باید حداقل یک سال پس از دریافت آخرین دوز تایموگلوبولین تجویز شوند و پس از گذشت یک سال نیز تجویز این واکسن ها با احتیاط صورت گیرد.

ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG)

دریافت IVIG ممکن است پاسخ میزبان را به واکسن های زنده بلاک کند. بنابراین بایستی حداقل فاصله ای بین دریافت واکسن واریسلا و MMR و دریافت ایمونوگلوبولین وریدی رعایت شود. این واکسن ها حداقل باید ۱۴ روز پیش از دریافت IVIG تزریق شوند. چنانچه پیش از گذشت این ۱۴ روز الزامی برای تزریق IVIG به وجود آمد، یک دوز دیگر از واکسن با رعایت حداقل فواصل ذکر شده در جدول شماره ۳۱ تزریق شود (۶۰).

| جدول شماره ۳۱- فاصله پیشنهاد شده برای تزریق واکسن های MMR و واریسلا پس از دریافت IVIG | |
|---|---|
| مدت زمان (بر اساس ماه) | انديکاسيون ايمونوگلوبولين |
| ۸ | جايگزين کردن با دوز ۳۰۰-۴۰۰ mg/kg |
| ۸ | درمان ITP با دوز ۴۰۰ mg/kg |
| ۱۰ | درمان ITP با دوز ۱۰۰۰ mg/kg |
| ۱۱ | درمان ITP يا سندروم کاوازاکی با دوز ۱۶۰۰-۲۰۰۰ mg/kg |
| ۸ | پروفيلاکسي سرخک |
| ۸ | پروفيلاکسي واریسلا |
| ۶ | استفاده از ايمونوگلوبولين سايتومگالوويروس |

فرآورده های خونی

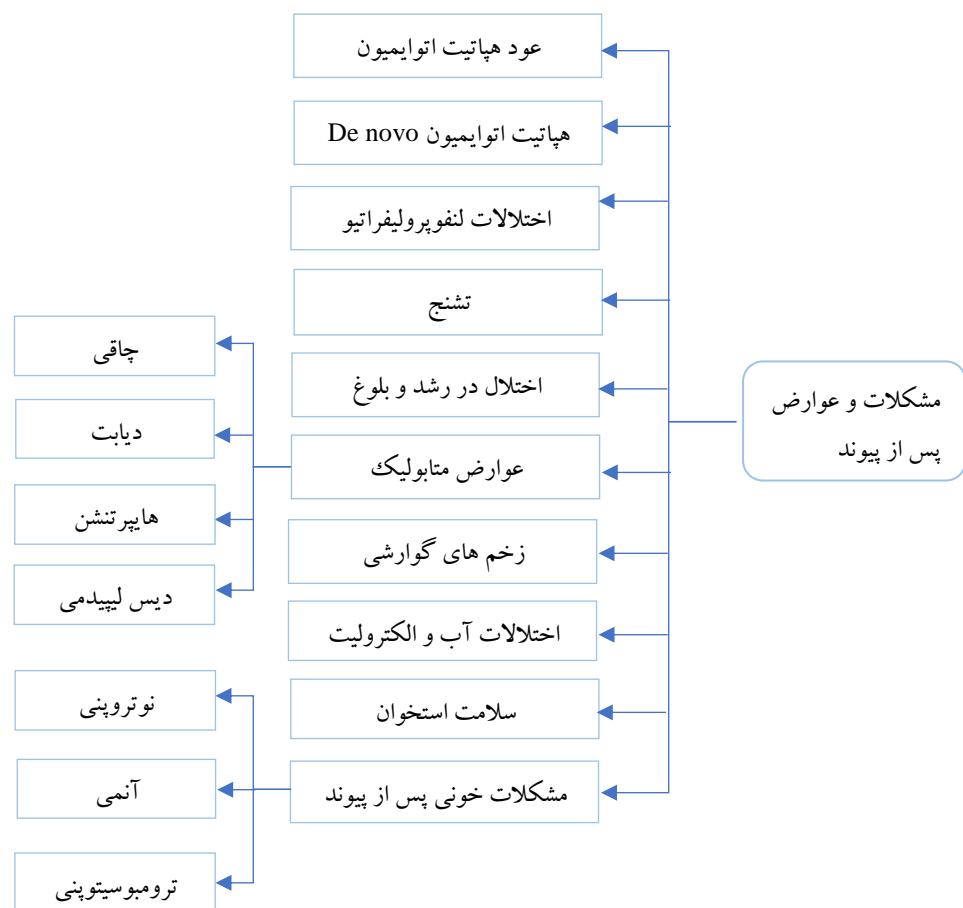
دریافت فرآورده های خونی ممکن است پاسخ میزبان را به واکسن های زنده بلاک کند. بنابراین بایستی حداقل فاصله ای بین دریافت واکسن واریسلا و MMR و دریافت فرآورده های خونی رعایت شود. این واکسن ها حداقل باید ۱۴ روز پیش از دریافت فرآورده های خونی تزریق شوند. چنانچه پیش از گذشت این ۱۴ روز الزامی برای تزریق فرآورده های خونی به وجود آمد، یک دوز دیگر از واکسن با رعایت حداقل فواصل ذکر شده در جدول شماره ۳۲ تزریق شود (۶۰).

| جدول شماره ۳۲- فاصله پیشنهاد شده برای تزریق واکسن های MMR و واریسلا پس از دریافت فرآورده های خونی | |
|---|-----------------------------|
| مدت زمان (بر اساس ماه) | نوع فرآورده |
| ۰ | RBC شسته شده |
| ۵ | پک RBC |
| ۳ | RBC (آدنین-سالین اضافه شده) |
| ۶ | خون کامل |
| ۷ | پلازما یا فرآورده های پلاکت |

فصل ششم: مدیریت مشکلات و عوارض پس از پیوند کبد کودکان

پروتکل هایی که در این فصل ارائه می گردند، در الگوریتم های شماره ۴۰ تا ۴۵ ارائه شده اند.

الگوریتم شماره ۳۹- فهرست مطالبی که در خصوص عوارض پس از پیوند در این فصل بحث می شوند.



عود هپاتیت اتوایمیون

پیوند در زمینه هپاتیت اتوایمیون در کودکان با پیامدهای خوبی همراه است، اگرچه ممکن است عود بیماری زمینه‌ای در برخی از بیماران اتفاق بیفتد. علی‌رغم آنکه هیچ ریسک فاکتور ثابتی برای ایجاد عود هپاتیت اتوایمیون پس از پیوند کبد وجود ندارد، چندین فاکتور مرتبط با عود در مطالعات مختلف بیان شده است (۶):

- داشتن آنتی ژن لکوسیت انسانی D-(HLA^{A3*}) مربوط به آنتی ژن ۳ (DR3) یا آنتی ژن ۴ (DR4) توسط گیرنده ریسک عود را افزایش می‌دهد.

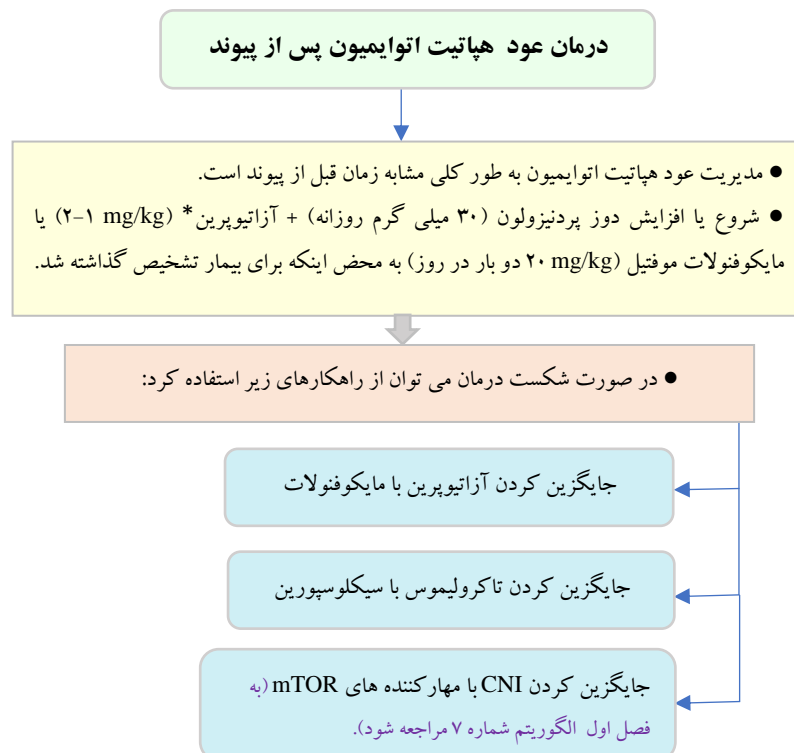
- قطع کورتیکواستروئیدها در بیماران نشان داده است که با عود هپاتیت اتوایمیون همراه است

- شدت فعالیت نکروتالتهابی در کبد غیر پیوندی در زمان پیوند، با خطر عود مرتبط است.

- عود هپاتیت اتوایمیون در بیمارانی که به دلیل نارسایی حاد کبد پیوند شده‌اند در مقایسه با بیمارانی که تظاهرات مزمن دارند، کمتر است.

به طور کلی درمان عود هپاتیت اتوایمیون مشابه زمان قبل از پیوند است. به محض تشخیص عود هپاتیت اتوایمیون، پردنیزولون شروع یا افزایش دوز داده شده و آزاتیوپرین یا مایکوفنولات موفتیل (یا مایکوفنولات سدیم) برای بیمار در نظر گرفته می‌شود (۶۱). جزئیات درمان عود هپاتیت اتوایمیون پس از پیوند در الگوریتم شماره ۴۰ ارائه شده است.

الگوریتم شماره ۴۰ - مدیریت عود هپاتیت اتوایمیون در کودکان پس از پیوند کبد

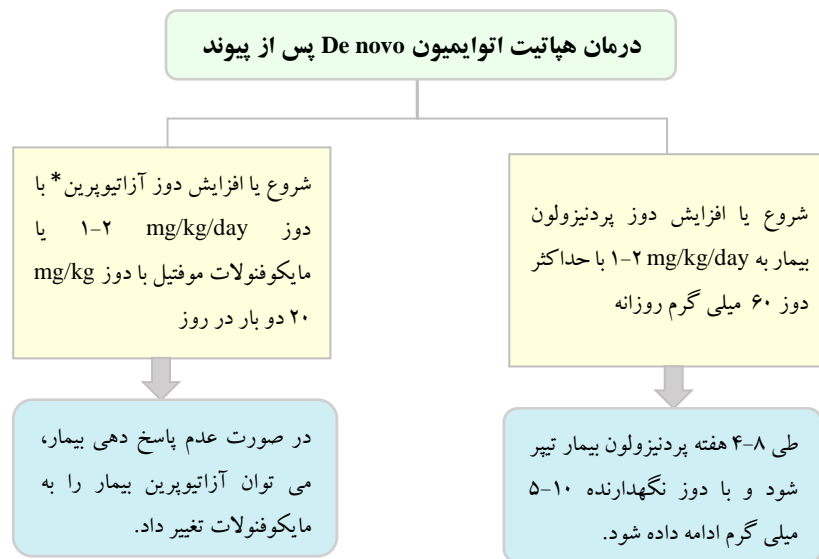


* در صورت عدم دسترسی به انجام تست TPMT، آزاتیوپرین با دوزهای کمتر شروع شود و با چک CBC بیمار افزایش دوز داده شود.

هپاتیت اتوایمیون De novo

هپاتیت اتوایمیون De novo به شرایطی اطلاق می گردد که هپاتیت اتوایمیون پس از پیوند در بیمارانی که به دلایلی غیر از هپاتیت اتوایمیون پیوند شده اند، بروز کند. درمان هپاتیت اتوایمیون De novo شامل شروع یا افزایش دوز پردنیزولون بیمار و شروع آزاتیوپرین یا مایکوفنولات موفتیل (یا مایکوفنولات سدیم) است. جزئیات درمان هپاتیت اتوایمیون De novo پس از پیوند در الگوریتم شماره ۴۱ ارائه شده است.

الگوریتم شماره ۴۱- مدیریت هپاتیت اتوایمیون De novo در کودکان پس از پیوند کبد



* در صورت عدم دسترسی به انجام تست TPMT، آزاتیوپرین با دوز های کمتر شروع شود و با چک CBC بیمار افزایش دوز داده شود.

درمان اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند کودکان

بیماری لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند (PTLD^{۴۱}) شایعترین بدخیمی پس از پیوند ارگان در بزرگسالان و کودکان است. میزان بروز آن پس از پیوند کبد کودکان بین ۱ تا ۵ درصد گزارش شده است. PTLT می تواند به صورت زودرس (طی دو سال اول پس از پیوند) یا به صورت تاخیری (طی ۵ تا ۱۰ سال پس از پیوند) بروز کند. PTLT عموماً به صورت زودرس و مرتبط با عفونت EBV ایجاد می شود (۶۲). وضعیت سرولوژی EBV (گیرنده منفی/دهنده مثبت) و شدت سرکوب سیستم ایمنی دو ریسک فاکتور مهم برای ابتلا به PTLT محسوب می شوند. جزئیات اقداماتی که می توان برای مدیریت PTLT انجام داد در الگوریتم شماره ۴۲ آورده شده است. این اقدامات شامل:

* تعدیل رژیم ایمونوساپرسیو

تعدیل رژیم ایمونوساپرسیو بیمار سنگ بنای مدیریت برای همه انواع PTLT است. پیشنهاد می شود که دوز CNI بیمار ۵۰ درصد کاهش داده شود و آنتی متابولیت بیمار در صورت استفاده قطع گردد. بر اساس کیس سری ها و کیس ریپورت ها، قطع CNI و

^{۴۱} Post-transplant lymphoproliferative disorders

شروع مهار کننده mTOR نیز یک استراتژی قابل اتخاذ در بیماران PTLD است (مراجعه به فصل اول- الگوریتم شماره ۷). جهت ارزیابی پاسخ دهی به این مداخله ۴-۲ هفته زمان مورد نیاز است. در بیمارانی که شواهدی از پیشرفت بیماری ندارند نهایت می توان تا ۶ هفته برای ارزیابی پاسخ درمانی منتظر ماند. به علت ریسک ریجکشن با کاهش داروهای ایمونوساپرسیو، عملکرد کبد بیمار بایستی به دقت پایش شود.

*ریتوکسیمب

ریتوکسیمب برای بیمارانی که PTLD CD20+ دارند و به تعدیل رژیم ایمونوساپرسیو پاسخ کافی نداده اند یا کاهش رژیم را تحمل نمی کنند، می تواند مورد استفاده قرار گیرد. استفاده از ریتوکسیمب به تنهایی یا در کنار رژیم کموتراپی بر اساس شرایط بالینی و هیستولوژی ضایعه ممکن است در نظر گرفته شود. دوز مورد استفاده از ریتوکسیمب برای درمان PTLD، 375 mg/m^2 به صورت هفتگی به مدت ۴ هفته است (۳۲).

*کموتراپی

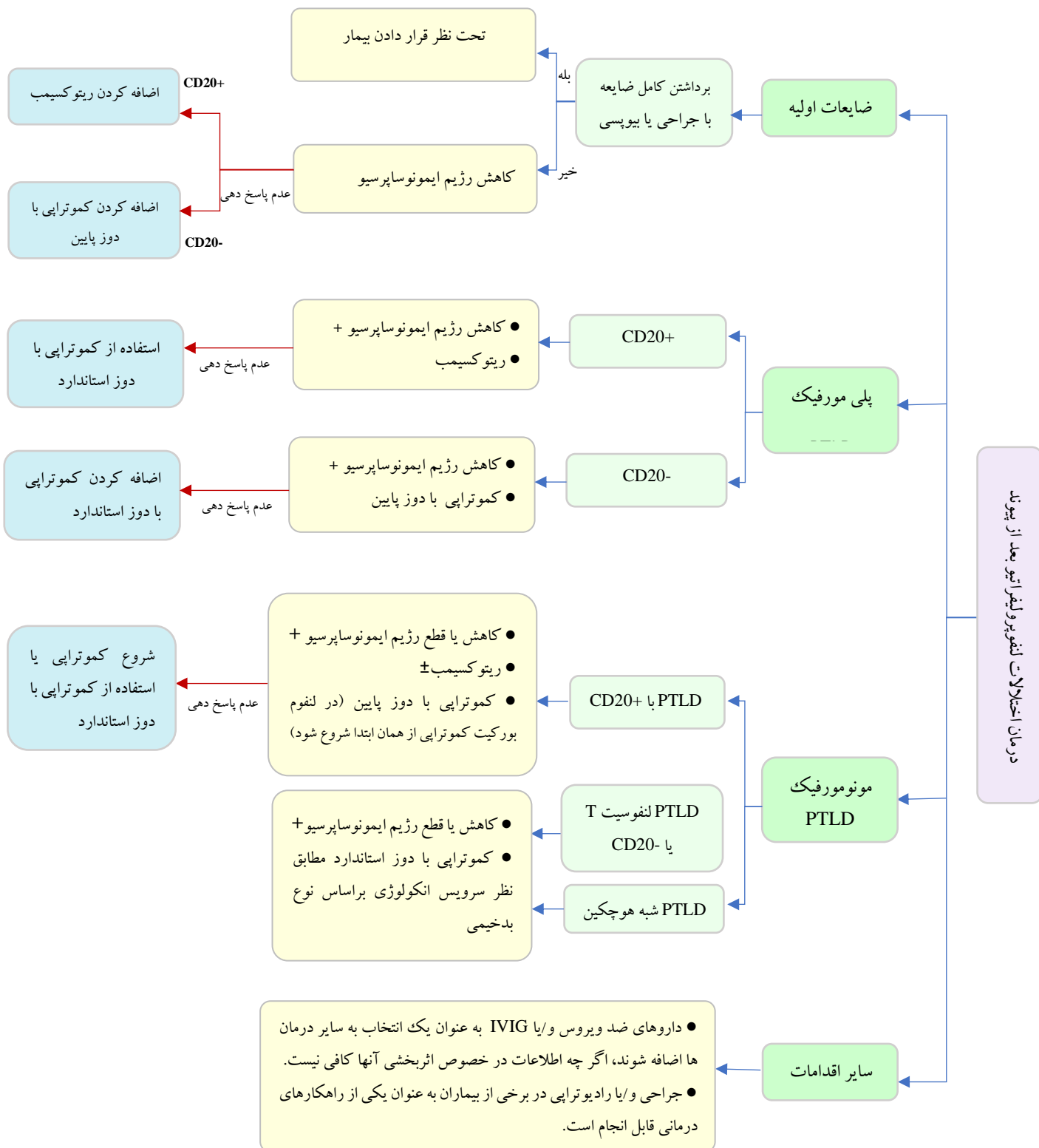
استفاده از کموتراپی با دوز پایین (سیکلوفسفامید با دوز پایین و کورتیکواستروئید) در صورت عدم پاسخ دهی به تعدیل رژیم ایمونوساپرسیو و ریتوکسیمب، و یا در بعضی از شرایط از همان ابتدا در کنار سایر اقدامات ممکن است در نظر گرفته شود. در بیمارانی که با شیمی درمانی با دوز پایین، به پاسخ درمانی کافی نرسیده اند، یا در بیمارانی که هیستولوژی آنها NK/T cell، لنفوم هوچکین، لنفوم بورکیت یا PTLD با EBV منفی دارند، استفاده از شیمی درمانی با دوز استاندارد توصیه می شود (۶۳).

سایر اقدامات

- رادیوتراپی موضعی و جراحی به منظور برداشتن کامل یا پارشیال ضایعه، به عنوان ادجوانت در کنار تعدیل رژیم ایمونوساپرسیو و یا سایر درمان ها ممکن است مورد استفاده قرار گیرد. جراحی در شرایطی که بیمار دچار عوارضی نظیر پرفوراسیون یا خونریزی دستگاه گوارش شده باشد، نیز کاربرد دارد.

- داروهای ضد ویروس و/یا IVIG به عنوان یک انتخاب به سایر درمان ها اضافه شوند، اگر چه اطلاعات در خصوص اثربخشی آنها کافی نیست (۳۲).

الگوریتم شماره ۴۲- مدیریت PTLD در کودکان پس از پیوند کبد



تشنج بعد از پیوند واقعه ناشی نیست. بروز تشنج پس از پیوند کبد از ۵ تا ۲۵ درصد گزارش شده است. علل تشنج پس از پیوند شامل موارد زیر است (۶۴):

- اختلالات الکترولیتی و متابولیکی مانند هایپومیزمی، هایپوناترمی، هایپرناتری، هایپوکلسمی، هایپوفسفاتی، هایپوگلیسمی
- هایپرشن
- سمیت ناشی از مهارکننده های کلسی نورین
- Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)
- وقایع سربروسکولار
- وجود همزمان اختلالات تشنج
- عفونت ها

مدیریت و درمان

جزئیات اقداماتی که می توان برای مدیریت تشنج پس از پیوند انجام داد در الگوریتم شماره ۴۳ آورده شده است. این اقدامات شامل موارد زیر است (۶۴):

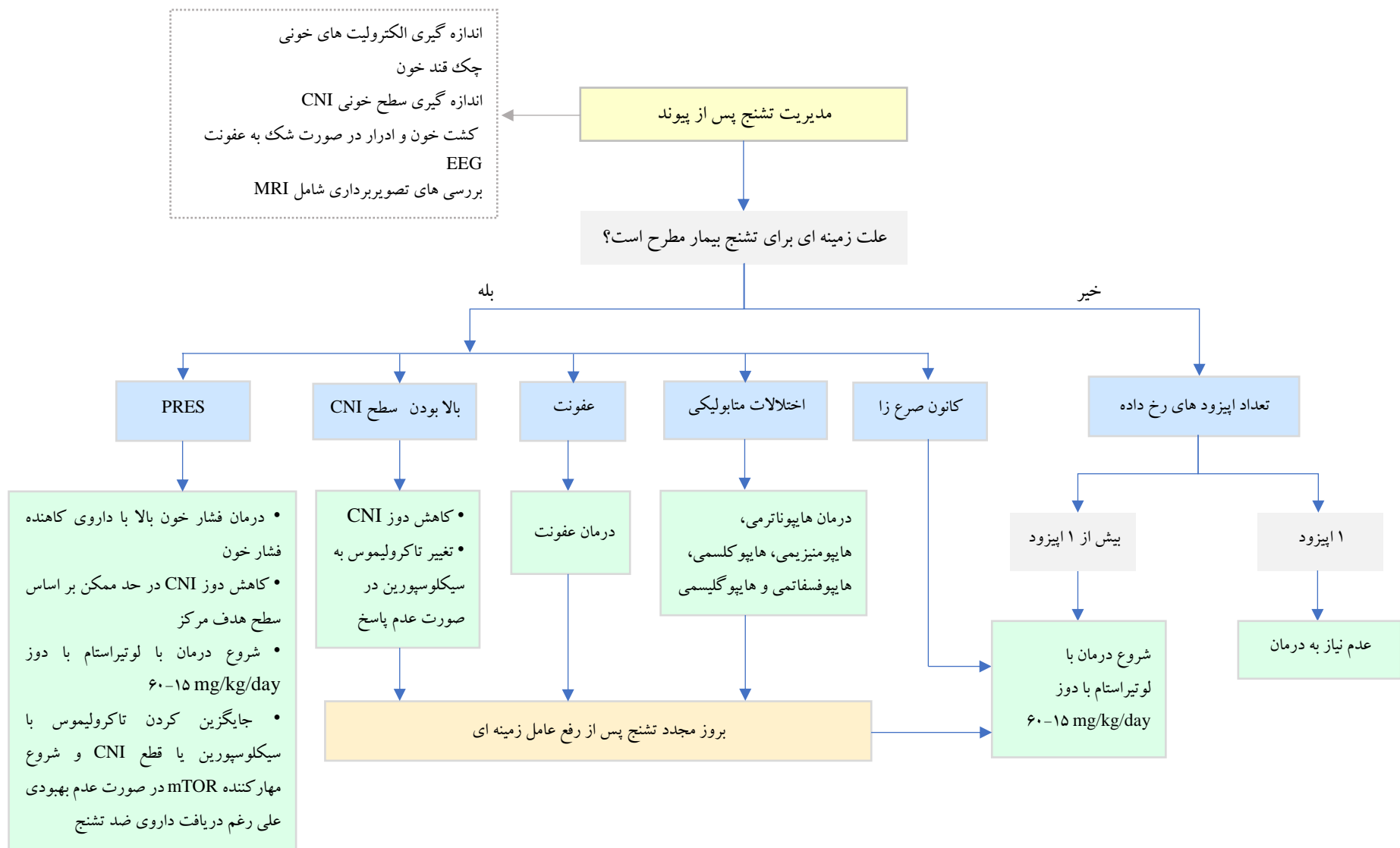
- اگر سطح خونی CNI بالا است، CNI برای حداکثر سه دوز استفاده نشود و پس از آن سطح خونی چک شود. جهت شروع مجدد، دارو با دوز پایین تر تجویز گردد. در بیمارانی که علی رغم دریافت داروی ضد تشنج دچار تشنج های مکرر می شوند، جایگزین کردن تاکرولیموس با سیکلوسپورین یا قطع CNI و شروع مهارکننده mTOR در نظر گرفته شود.
- اختلالات الکترولیتی بیمار اصلاح گردد.
- برای تشنج های مکرر یا یک تشنج با کانون بالقوه تشنج زا^{۴۱} در تصویربرداری مغزی یا EEG، درمان با داروهای ضد صرع باید شروع شود. درمان می تواند بعد از ۱ تا ۳ ماه بدون ریسک قابل توجه عود تشنج، قطع شود مشروط بر اینکه EEG بیمار نرمال گزارش شود. با این حال، بیماران مبتلا به ضایعات مغزی بالقوه تشنج زا ممکن است از ادامه درمان با داروهای ضد صرع بهره ببرند.
- تشنج های مختصر خود محدود شونده معمولاً نیازی به درمان ندارند. تشنج هایی که بیش از ۵ دقیقه طول می کشند باید به عنوان صرع استاتوس در نظر گرفته شوند.
- فنی توئین، فنوباریتال و کاربامازپین همگی تداخل قابل توجهی با داروهای ایمونوساپرسیو دارند و متابولیسم CNI و کورتیکواستروئیدها را از طریق القای آنزیم های سیتوکروم P450 کبدی افزایش می دهند.
- استفاده از والپروات توصیه نمی شود، زیرا متابولیسم کبدی دارد و می تواند باعث نارسایی کبد شود.
- لوتیراستام داروی انتخابی برای درمان تشنج بعد از پیوند کبد است زیرا متابولیسم کبدی قابل توجهی ندارد و با سایر داروهای بعد از پیوند تداخل مهمی ندارد. این دارو اثربخشی گسترده ای در طیف وسیعی از ساب تایپ های تشنج دارد و می تواند آن را در نوزادان و کودکان تجویز کرد (۶۵).

- گاباپنتین می تواند در کودکان به عنوان درمان کمکی برای کنترل تشنج های پارشیال در بیماران بالای ۳ سال و پراگالین برای بیماران بالای ۱۲ سال استفاده شود.

اقدامات قابل اتخاذ برای مدیریت PRES در بیماران:

- داروی کاهنده فشار خون برای بیماران با فشار خون بالا شروع گردد.
- در بیماران با سطح بالای CNI، کاهش دوز دارو به تسهیل روند بهبودی کمک می کند.
- درمان با لوتیراستام با دوز ۶۰-۱۵ mg/kg/day منقسم در دو دوز در نظر گرفته شود.
- در بیمارانی که علی رغم دریافت داروی ضد تشنج همچنان علامت دار هستند، جایگزین کردن تاکرولیموس با سیکلوسپورین یا قطع CNI و شروع مهار کننده mTOR می تواند در نظر گرفته شود.
- در بیمارانی که علی رغم دریافت داروی ضد تشنج همچنان علامت دار هستند، قطع CNI باید در نظر گرفته شود

الگوریتم شماره ۴۳- مدیریت تشنج در کودکان پس از پیوند کبد



اختلال در رشد و بلوغ

بسیاری از کودکان، به ویژه آنهایی که مبتلا به بیماری کلسیاتیک هستند، قبل از پیوند کبد به دلیل کاهش مصرف مواد غذایی، سوء جذب و مقاومت نسبی به هورمون رشد، تاخیر در رشد دارند. به طور کلی رشد خطی کودکان پس از پیوند بهبود می یابد، با این حال، این جهش رشد به شدت تحت تأثیر عوامل قبل و بعد از پیوند است. یک مطالعه نشان داده است که قد کودکان یک سال پس از انجام پیوند، بر اساس میانگین قدی والدین کوتاه تر از حد انتظار است. عوامل مرتبط با قد کوتاه تر عبارتند از: اختلال رشد خطی قبل از پیوند، بیماری متابولیکی که منجر به انجام پیوند شده است، پیوند مجدد و استفاده از کورتیکواستروئیدها پس از پیوند (۱۹). اختلال رشد در مصرف کورتیکواستروئیدها بیشتر در مصرف طولانی مدت (بیش از یک سال) و دوزهای بالا (بیش از mg/kg ۰,۲) گزارش شده است (۴، ۵). تاخیر در بلوغ نیز در کودکان پس از پیوند کبد گزارش شده است. استفاده از هورمون رشد نوترکیب پس از پیوند با تأثیر مثبت بر رشد خطی و همچنین بر بهزیستی روانی-اجتماعی همراه است و استفاده از آن ممکن است در شرایط خاص در نظر گرفته شود (۶۶).

عوارض متابولیک

چاقی

یکی از مشکلات مهم در گیرندگان پیوند دریافت بیش از حد انرژی و چربی است که ممکن است منجر به اضافه وزن و چاقی می شود. چندین فاکتور در بروز افزایش وزن پس از پیوند دخیل است. تحریک اشتها توسط کورتیکواستروئیدها و بی تحرکی می تواند از علل ایجاد افزایش وزن باشند (۴). بالا بودن وزن پیش از پیوند یک ریسک فاکتور مهم در بروز چاقی پس از پیوند است. برای مدیریت اضافه وزن و چاقی در مرحله اول بایستی بیماران و خانواده های آنها در مورد چاقی پس از پیوند و خطرات احتمالی آن آموزش ببینند. رژیم غذایی محتوی مقادیر کم از چربی های اشباع شده و سرشار از فیبر و سبزیجات همراه با ورزش های هوازی منظم و مقاومتی نقش مهمی در جلوگیری از افزایش وزن و کاهش سطح چربی پس از پیوند دارند.

دیابت

در مطالعات مختلف بروز دیابت ایجاد شده پس از پیوند (NODAT^{۴۲}) یا (PTMD^{۴۳}) در کودکان پس از پیوند کبد بین ۸ تا ۱۴,۱ درصد گزارش شده است.

• ریسک فاکتورهای بروز PTMD در کودکان پس از پیوند کبد شامل سن بیشتر از ۵ سال، سیستیک فیبروزیس، PSC، نکروز حاد کبدی، سیروز، HCV، نژاد آمریکایی/آفریقایی، نژاد هیسپانیک، ریجکشن و داروهای ایمونوساپرسیو مانند کورتیکواستروئیدها و CNI می باشند (۴، ۶۷).

• به منظور غربالگری، قند خون ناشتا در ماه اول پس از پیوند حداقل به صورت هفتگی و سپس در ماه های ۳، ۶ و ۱۲ چک شود و پس از آن سالانه اندازه گیری شود.

• مدیریت دیابت ایجاد شده پس از پیوند در کودکان شامل ترکیب اصلاح سبک زندگی و استفاده از انسولین است (۶۷).

^{۴۲} New-onset diabetes mellitus after liver transplant
^{۴۳} Post transplantation diabetes mellitus

- متفورمین و لیراگلو تاید در کودکان بالای ۱۰ سال برای کنترل دیابت نوع ۲ تاییدیه FDA دارند و ممکن است به صورت off-label در دیابت ایجاد شده پس از پیوند در کودکان مورد استفاده قرار گیرند (۶۸).
- در برخی از موارد با در نظر گرفتن شرایط بیمار، سابقه رد پیوند، مدت زمان گذشته شده از پیوند و سطح خونی CNI می توان دوز CNI را کاهش داد و یا تاکرو لیموس را با سیکلوسپورین جایگزین کرد.
- اکثر کیس های PTMD طی یک ماه اول تشخیص داده می شوند. با توجه به کاهش کورتیکواستروئید بیمار طی ماه اول پس از پیوند، ممکن است قند خون بیمار با اصلاح سبک زندگی با یا بدون داروی کاهنده قند خون اصلاح شود.
- در بیماران PTMD، غربالگری از نظر رتینوپاتی و پروتئینوری باید سالانه انجام شود.

هایپر تنشن

بیش از ۵۰ درصد از کودکانی که پیوند کبد انجام داده اند، ۵ تا ۱۰ سال پس از پیوند با فشار خون بالا مراجعه می کنند. نگرانی این است که کودکان با فشار خون بالا به بزرگسالانی با فشار خون بالا تبدیل شوند. علاوه بر این، فشار خون بالا احتمالاً به عنوان ضربه دوم به کلیه های آسیب دیده توسط CNI عمل می کند. بنابراین پیشنهاد می شود که برای تشخیص شواهدی از فشار خون ساب کلینیکال، مانیتورینگ سرپایی فشار خون به صورت ۲۴ ساعته انجام شود (۶۷). در مورد درمان فشار خون بالا در کودکان پس از پیوند اتفاق نظر وجود ندارد. معمولاً در اوایل دوره پس از پیوند، آملودیپین داروی ارجح و خط اول است زیرا تداخل کمتری با CNI دارد، یک بار در روز تجویز می شود و روی شریان های آوران کلیه اثر می گذارد. مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEi^{۴۴}) به عنوان یک داروی خط دوم و در موارد فشار خون همراه با پروتئینوری استفاده می شود. توصیه می شود که وضعیت کلیوی به علت احتمال آسیب کلیوی ناشی از هایپر تنشن به دقت مانیتور شود (۱۹).

دیس لیپیدمی

- دیس لیپیدمی به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای مهم و قابل درمان بیماری های قلبی و عروقی پس از پیوند کبد محسوب می گردد.
- به منظور غربالگری، پروفایل لیپید در ماه اول پس از پیوند حداقل به صورت هفتگی و سپس در ماه های ۳، ۶ و ۱۲ چک شود و پس از آن سالانه اندازه گیری شود.
 - از علل مهم دیس لیپیدمی پس از پیوند استفاده از داروهای ایمنوساپرسیو (CNI، مهار کننده های mTOR و کورتیکواستروئید) است (۴). کاهش دوز یا قطع سریع تر کورتیکواستروئید، کاهش دوز CNI، تجویز تاکرو لیموس به جای سیکلوسپورین و همچنین کاهش دوز یا تغییر مهار کننده mTOR از اقداماتی است که با در نظر گرفتن شرایط بیمار می توان مد نظر قرار داد.
 - خط اول درمان دیس لیپیدمی اصلاح سبک زندگی (رژیم غذایی متناسب و ورزش) است.
 - استاتین ها ممکن است از همان ابتدا در کنار اصلاح سبک زندگی برای برخی از بیماران در نظر گرفته شوند و یا در صورت عدم پاسخ دهی به درمان های غیر دارویی پس از ۱۲-۶ ماه برای بیمار شروع شوند. با توجه به تداخلات استاتین ها با داروهای ایمنوساپرسیو، انتخاب نوع استاتین، دوز آن و همچنین تغییر در رژیم ایمنوساپرسیو بیمار نیاز به مشاوره سرویس فارماکوتراپی دارد. استاتین ها بایستی با حداقل دوز در کودکان شروع شوند و چنانچه طی ۴ تا ۱۲ هفته از درمان، پاسخ دهی مناسب دیده نشد،

^{۴۴} Angiotensin-converting enzyme inhibitor

افزایش دوز صورت گیرد. اگرچه فلوواستاتین و پراواستاتین کمترین تداخلات دارویی را با داروهای CNI دارند اما به علت عدم دسترسی در بازار دارویی کنونی کشور، توصیه می شود درمان با آتورواستاتین یا رزوواستاتین در نظر گرفته شود. آتورواستاتین با دوز ۵ میلی گرم روزانه در کودکان کمتر از ۱۰ سال و ۱۰ میلی گرم روزانه در کودکان بالای ۱۰ سال شروع گردد و پس از آن در صورت عدم پاسخ دهی، به آهستگی با پایش عوارض جانبی، افزایش دوز انجام شود. رزوواستاتین می تواند با دوز ۵ میلی گرم شروع گردد. حداکثر دوز رزوواستاتین در کودکان کمتر از ۱۰ سال، ۵ میلی گرم و در کودکان بالای ۱۰ سال، ۱۰ میلی گرم می باشد. در صورت مصرف همزمان با سیکلوسپورین حداکثر دوز آن ۵ میلی گرم خواهد بود (۷۰).

• از تمایب به تنهایی یا به همراه استاتین ها در بیماران پیوند کبد بزرگسالان مورد مطالعه قرار گرفته و اثرات سودمندی در کاهش سطح LDL نشان داده است (۶۹). مطالعاتی نیز اثربخشی و ایمنی این دارو را در درمان هایپرکلسترولمی کودکان نشان داده اند. از تمایب با دوز ۱۰ میلی گرم روزانه در کودکان بالای ۱۰ سال به عنوان یک گزینه درمانی می تواند مطرح باشد (۷۰).

• کلستیرامین می تواند سطح تری گلیسیرید را افزایش دهد و جذب داروها از جمله CNI و مایکوفنولات را به طور قابل توجهی کاهش دهد، بنابراین استفاده از این دارو در این بیماران پیشنهاد نمی شود.

• در بیمارانی که دچار هایپرتری گلیسیریدمی می شوند مهم ترین اقدام اصلاح سبک زندگی است. در شرایطی که TG بیش از ۴۰۰ mg/dl باشد، امگا ۳ با دوز ۱ گرم دو بار در روز (حداکثر دوز ۴ گرم در روز) می تواند کمک کننده باشد. در صورت عدم دریافت پاسخ درمانی مناسب علیرغم موارد گفته شده، فیبرات ها می توانند مدنظر قرار گیرند.

زخم های گوارشی

مشابه هر بیمار بستری در بخش مراقبت های ویژه، کودکان گیرنده پیوند کبد نیز در معرض خطر ابتلا به گاستریت یا خونریزی های گوارشی ناشی از استرس و درمان با کورتیکواستروئید و آنتی کواگولانت ها هستند (۴، ۱۹). استفاده از یک مهارکننده پمپ پروتون (PPI^{۴۵}) یا بلاک کننده گیرنده هیستامین ۲ (H₂ blocker) برای پیشگیری از زخم های گوارشی توصیه می شود. معمولاً این داروها به مدت سه ماه یا تا زمان قطع کورتیکواستروئید، تجویز می شوند (۱۹). در چند روز اول بعد از پیوند و در شرایط دریافت متیل پردنیزولون تزریقی، می توان از PPI استفاده کرد، اما بعد از تبدیل متیل پردنیزولون تزریقی به پردنیزولون خوراکی، با توجه به عدم تفاوت در اثربخشی PPI در مقایسه با H₂ blocker در اکثر بیماران و همچنین عوارض کلیوی، اختلالات الکترولیتی و تداخلات دارویی بیشتر با PPI و هزینه بالاتر آنها (۷۲، ۷۳)، انتخاب اول برای پیشگیری از زخم های گوارشی در بیماران پیوندی، H₂ blocker مانند فاموتیدین است. پنتوپرازول به صورت اشکال تزریقی و خوراکی در بازار دارویی موجود است. دوز پنتوپرازول برای پیشگیری از استرس اولسر ۱ mg/kg روزانه یا دوبار در روز به صورت وریدی است. کپسول ها و یا قرص های پنتوپرازول نباید باز یا خرد یا شکسته شوند. بنابراین در صورتی که نیاز به باز کردن کپسول یا شکستن یا خرد کردن قرص وجود دارد، استفاده از پنتوپرازول توصیه نمی شود و می توان از امپرازول استفاده کرد. فاموتیدین نیز به صورت اشکال تزریقی و خوراکی (قرص و سوسپانسیون) در بازار دارویی موجود است. دوز روزانه فاموتیدین برای پیشگیری از استرس اولسر ۲-۱ mg/kg/day منقسم در دو یا سه دوز است.

^{۴۵} Proton-pump inhibitor

مدیریت اختلالات آب و الکترولیت در روزهای اول بعد از پیوند کبد کودکان

مایع: معمولاً بیماران پس از جراحی از جهت مایعات کل بدن درجاتی از اورلود بودن را تجربه کنند. بیماران ممکن است از لحاظ حجم داخل عروقی هایپوولمیک، یوولمیک یا هایپروولمیک باشند و بنابراین مدیریت اولیه مایع درمانی، بر اساس شرایط بیمار در بدو ورود به ICU خواهد بود و بسته به شرایط بالینی تصمیم گیری برای هر بیمار ممکن است متفاوت باشد. جهت مدیریت بهتر، هنگام تحویل بیمار از اتاق عمل به بخش مراقبت های ویژه، بایستی میزان مایعات دریافتی شامل سرم، فرآورده های خونی و مایعات دریافت شده همراه با داروها به اطلاع پزشک اینتنسویست کودکان رسانده شود.

پارامترهایی که باید برای بیمار مانیتور شود شامل ضربان قلب، فشار خون، فشار ورید مرکزی، حجم ادرار به صورت ساعتی، خروجی درن ها و زمان پرشدگی مویرگی است. به طور کلی توصیه می شود که مایع مورد نیاز این بیماران به ۶۰ تا ۸۰ درصد حجم نگهدارنده محاسبه شده محدود شود، اگر چه باید به این نکته توجه داشت که محدودیت شدید و نامتناسب با شرایط بیمار ممکن است منجر به اختلال در پرفیوژن گرفت و عملکرد کلیوی شود (۷۴). حجم نگهدارنده به طریق زیر برای بیمار محاسبه می شود:

- ۱۰-۰ کیلوگرم: ۱۰۰ ml/kg
- ۲۰-۱۰ کیلوگرم: ۱۰۰۰ میلی لیتر + ۵۰ ml/kg به ازای هر کیلوگرم وزن بیشتر از ۱۰ کیلوگرم
- ۳۰-۲۰ کیلوگرم: ۱۵۰۰ میلی لیتر + ۲۰ ml/kg به ازای هر کیلوگرم وزن بیشتر از ۲۰ کیلوگرم

می توان از محلول های دکستروز ۵٪ برای تامین حجم نگهدارنده استفاده کرد. حجم خارج شده از درن های بیمار نیاز به جایگزینی دارد که معمولاً با کریستالوئیدها این جایگزینی صورت می گیرد. در صورتی که بیمار هایپوآلبومینمی داشته باشد یا خروجی درن ها به میزان قابل توجهی باشد، استفاده از آلبومین ۵٪ جهت جایگزین کردن حجم از دست رفته می تواند مد نظر قرار گیرد (۲).

سدیم: در این بیماران معمولاً هایپوناترمی به صورت Dilutional hyponatremia وجود دارد و سدیم توتال بدن در این بیماران افزایش یافته است. در بیماران با نارسایی کبدی مزمن به علت هایپوناترمی های طول کشیده، اصلاح سریع سدیم توصیه نمی شود. بنابراین وابسته به شرایط بیمار، وجود یا عدم وجود هایپوناترمی و شدت آن می توان بجای دکستروز ۵٪، از محلول دکستروز/سالین به عنوان محلول نگهدارنده استفاده کرد یا سدیم به میزان نیاز به دکستروز ۵٪ اضافه کرد (۶۴).

پتاسیم: به علت پروسه های ایسکمی-رپرفیوژن و لیز سلول های ارگان پیوندی، معمولاً پتاسیم سرمی بلافاصله پس از جراحی بالاست. در صورت بروز هایپوکالمی، پتاسیم کلرید با دوز ۰,۵-۰,۲۵ ml/kg طی مدت ۲ ساعت انفوزیون شود. پس از اینکه از عملکرد مناسب کلیه ها اطمینان حاصل شد، می توان پتاسیم کلرید به سرم نگهدارنده اضافه کرد.

کلسیم: حین جراحی غالباً نیاز به تزریق خون و پک سل است. به علت لود بالای سیترات در این فرآورده ها و باند شدن سیترات به کلسیم، ممکن است کلسیم های سرمی پایینی بلافاصله پس از جراحی مشاهده شود.

منیزیم: اگر چه سطح منیزیم بلافاصله پس از جراحی نرمال است ولیکن با شروع CNI، سطح منیزیم رو به کاهش می رود و اندازه گیری سطح منیزیم به صورت روزانه توصیه می شود. برای درمان هایپومنیزیمی، استفاده از ۰,۱-۰,۰۵ ml/kg از منیزیم سولفات ۵۰٪ هر ۶ ساعت تا دوز توتال ۳-۲ گرم پیشنهاد می گردد.

فسفر: سطح فسفر در روز جراحی و روز اول و دوم پس از جراحی به میزان چشمگیری کاهش می یابد و غالباً در روز چهارم و پنجم پس از جراحی برطرف می گردد (۷۵). برای درمان هایپوفسفاتی در بیماران با سطح فسفر ۲,۳-۲,۷ mg/dl، ۲ mmol/kg، ۰,۱۶-۰,۰۸، بیماران با سطح فسفر ۲,۲-۱,۵ mg/dl، ۰,۳۲-۰,۱۶ mmol/kg و برای بیماران با سطح فسفر کمتر از ۱,۵ mg/dl، ۰,۳۲-۰,۰۶۴ mmol/kg از سدیم/پتاسیم فسفات طی انفوزیون ۴-۶ ساعته استفاده می شود (۷۶).

سلامت استخوان

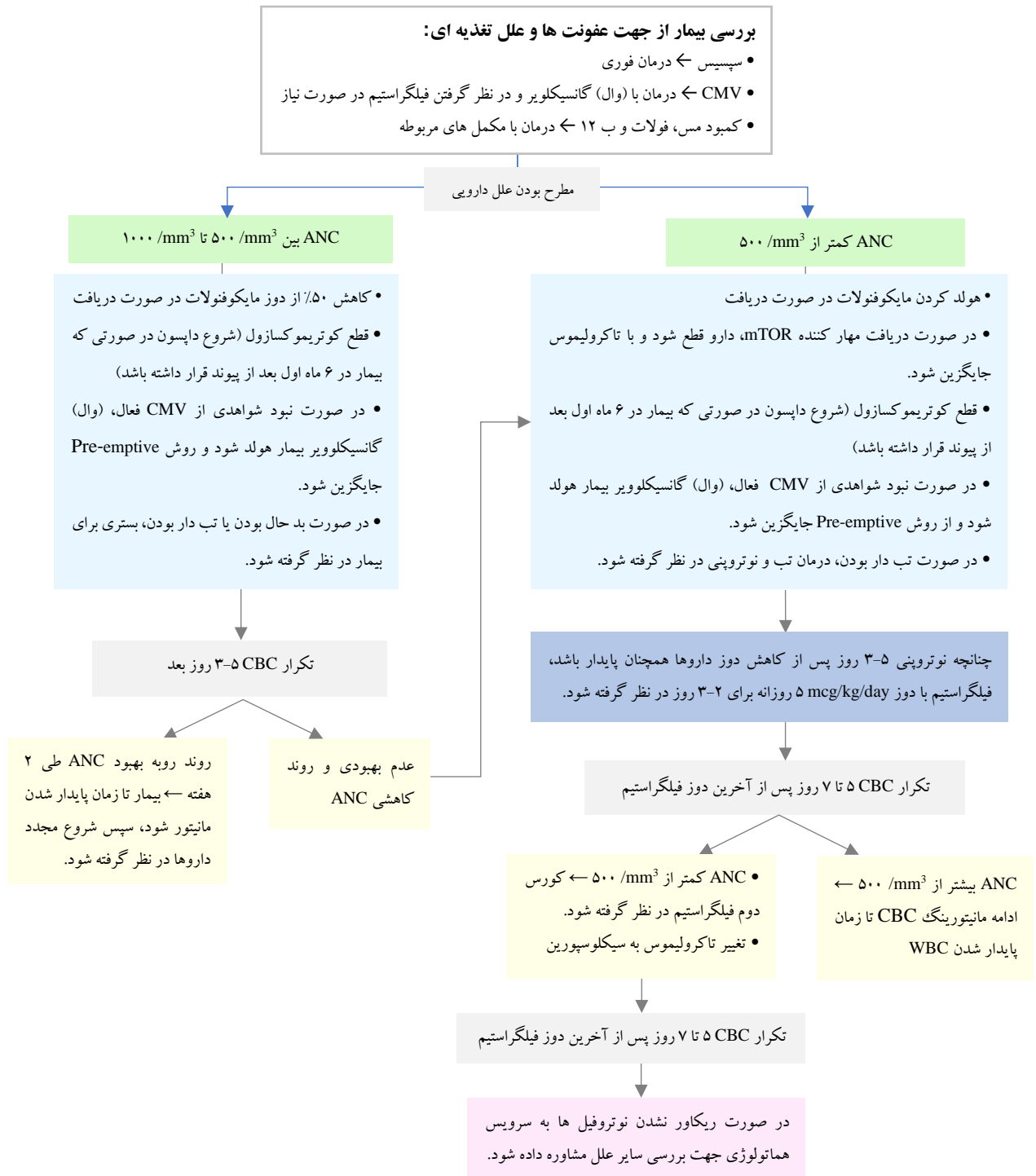
بیماری متابولیک استخوان یک عارضه شناخته شده در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کبدی است. مهمترین علل استئوپروز عبارتند از کلستاز، سوء تغذیه، کمبود ویتامین D و کمبود مواد معدنی مانند کلسیم، منیزیم و فسفر. ریسک فاکتورهای بالقوه در ایجاد بیماری استخوان در دوره پس از پیوند عبارتند از: بی حرکت بودن طولانی مدت، دوزهای بالای کورتیکواستروئیدها و وجود استئوپروز از قبل پیوند (۴، ۷۷). اکثر بیماران پس از پیوند کبد به مدت ۳ تا ۶ ماه پس از جراحی، دچار کاهش توده استخوانی می شوند. در بیمارانی که ارگان پیوندی عملکرد نرمال دارد، این کاهش توده استخوانی پس از شش ماه متوقف خواهد شد (۷۸). خطر ابتلا به اسکولیوز در دوران بلوغ نیز ممکن است در این بیماران افزایش یابد. به طور کلی توصیه می شود که بیماران در دوران بلوغ تحت اندازه گیری منظم ^{۴۶}DEXA قرار گیرند و سطح سرمی ویتامین D و PTH به صورت روتین بررسی شود. دریافت کلسیم، ویتامین D و فسفر بایستی به میزان کافی باشد و ممکن است برای دستیابی به اهداف مورد نظر و حفظ سطح سرمی، نیاز به تجویز مکمل باشد (۱۹).

مشکلات خونی بعد از پیوند

نوتروپنی

به صورت کلی نوتروپنی به کاهش تعداد مطلق نوتروفیل های در گردش (^{۴۷}ANC) به کمتر از $1500/mm^3$ اطلاق می گردد. ANC بین ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ نوتروپنی خفیف، بین ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ نوتروپنی متوسط و کمتر از ۵۰۰ نوتروپنی شدید تعریف می شود. میزان بروز نوتروپنی در کودکان پس از پیوند کبد طی یک سال اول ۳۹٪ گزارش شده است (۷۹). 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 دهد. بنابراین، تشخیص زود هنگام لکوپنی و یا نوتروپنی و اقدامات درمانی مناسب، پیامد پیوند و بقای بیماران را بهبود می بخشد (۸۰). علل مختلفی در بروز نوتروپنی پس از پیوند ارگان نقش دارند. داروهای مورد استفاده پس از پیوند از علل مهم بروز نوتروپنی پس از پیوند هستند. تاکرولیموس، آنتی متابولیت ها نظیر آزاتیوپرین و مایکوفنولات، مهار کننده های mTOR، داروهای ضد ویروس نظیر (وال) گانسیکلوویر و کوتریموکسازول می توانند منجر به بروز نوتروپنی و لکوپنی در بیمار شوند. سیتی سمی و ابتلا به عفونت های ویروسی به ویژه CMV و EBV در کودکان از دیگر علل بروز نوتروپنی می تواند باشد. در نهایت کمبود های تغذیه ای نظیر کمبود مس، فولیک اسید و ویتامین ب ۱۲ می توانند در بروز این عارضه نقش داشته باشند (۸۱). نحوه مدیریت نوتروپنی در الگوریتم شماره ۴۴ توضیح داده شده است (۸۰، ۸۱).

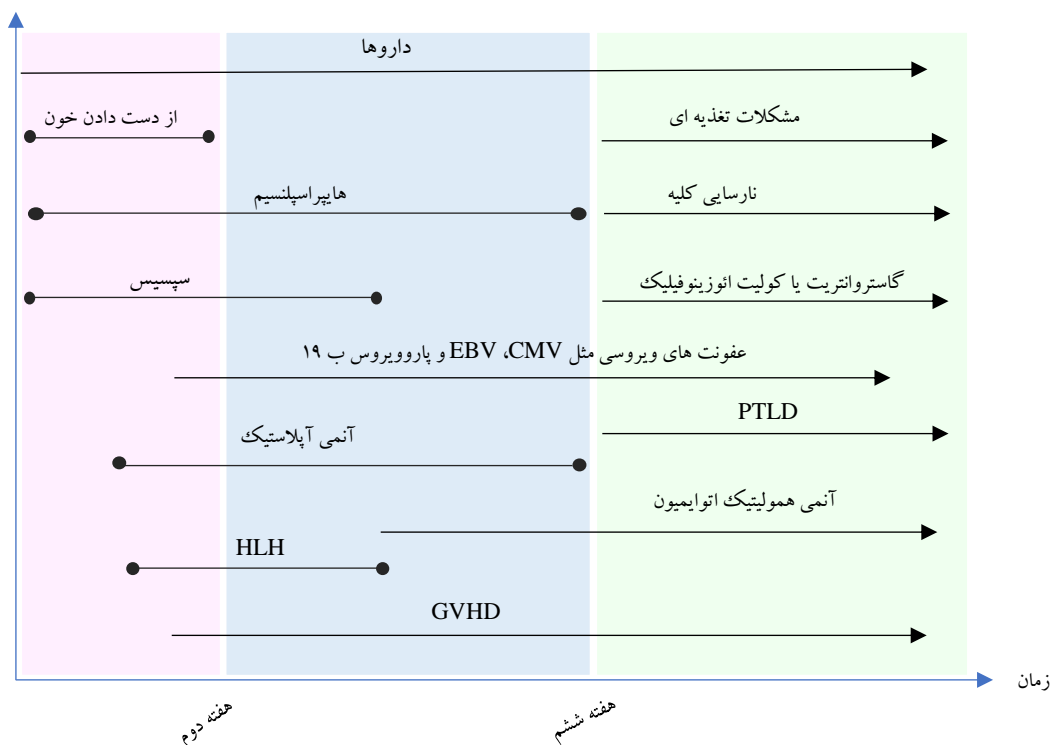
^{۴۷} Dual-energy X-ray absorptiometry
^{۴۸} Absolute neutrophil count



آنمی

علل مختلفی برای بروز آنمی پس از پیوند وجود دارد. در غالب موارد اتیولوژی آنمی چند عاملی است و یک علت واحد برای آنمی وجود ندارد. گیرندگان پیوند ممکن است از قبل پیوند دچار آنمی ناشی از کمبود آهن، فولات، ویتامین B₁₂ و مس باشند. علاوه بر این، گیرندگان پیوند در ریسک کم خونی ناشی از خونریزی حین جراحی، نمونه گیری مکرر خون و کم خونی ترقیقی هستند. علل دیگر عبارتند از عفونت ها (مانند CMV و EBV)، آنمی بیماری های مزمن، اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند، همولیز با واسطه ایمنی و غیر ایمنی، TMA، کم خونی آپلاستیک و داروها (۸۰). در شکل شماره ۲ علل مختلف بروز آنمی بر اساس زمان گذشته از پیوند ارائه شده است (۲). رویکرد به آنمی پس از پیوند در الگوریتم شماره ۴۵ توضیح داده شده است (۸۰).

شکل شماره ۲- علل آنمی پس از پیوند در طول زمان



بالا واصله بعد پیوند

ناخبرگی از پیوند



ترومبوسیتوپنی

ترومبوسیتوپنی زود هنگام پس از پیوند کبد کودکان شایع به نظر می رسد (۸۲). ترومبوسیتوپنی بعد از پیوند به شکل ایزوله و یا در زمینه پان سایتوپنی و میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک (TMA^{۴۸}) رخ می دهد. عللی که برای لکوپنی و نوتروپنی ذکر شد، می توانند 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 (۸۰).

داروها توسط مکانیسم های مختلفی منجر به ترومبوسیتوپنی می شوند 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، مهارکننده های mTOR، آنتی متابولیت ها، داروهای ضد CMV، لینزولید، داپتومایسین، ونکومایسین 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 اندانسترون (۸۰). کاهش دوز یا قطع دارو در برخی موارد لازم به نظر می رسد.

TMA ممکن است به دلیل استفاده از برخی داروها (مانند CNI، مهارکننده های mTOR، کوتریموکسازول)، رد پیوند وابسته به آنتی بادی و برخی عفونت های ویروسی (مانند CMV، HCV مزمن و پاروویروس ب ۱۹) رخ دهد. 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.

فصل هفتم: ملاحظات تغذیه ای در کودکان قبل و بعد از پیوند

مباحثی های که در این فصل ارائه می گردد شامل:

تغذیه در کودکان با نارسایی کبدی پیش از پیوند

تغذیه در کودکان پس از پیوند کبد

تغذیه در کودکان با نارسایی کبدی پیش از پیوند

نوزادان، کودکان و نوجوانان مبتلا به نارسایی مزمن کبدی پیشرفته، ریسک بالایی برای ابتلا به سوء تغذیه دارند. سوء تغذیه پیش از پیوند با افزایش مرگ و میر و افزایش طول مدت بستری در بیمارستان بعد از پیوند همراه است.

بررسی وضعیت تغذیه ای

در بیماران با نارسایی کبدی به علت آسیت، ادم و ارگانومگالی، استفاده از وزن برای ارزیابی وضعیت تغذیه ای معیار مناسبی نخواهد بود. در این بیماران استفاده از قد معیار مناسب تری به نظر می رسد، اگر چه بیماری زمینه ای کبدی (مانند سندروم آلزایل) می تواند بر روی رشد طولی کودکان موثر باشد (۸۳). با استفاده از Z اسکور، سوء تغذیه را می توان به صورت زیر طبقه بندی کرد:

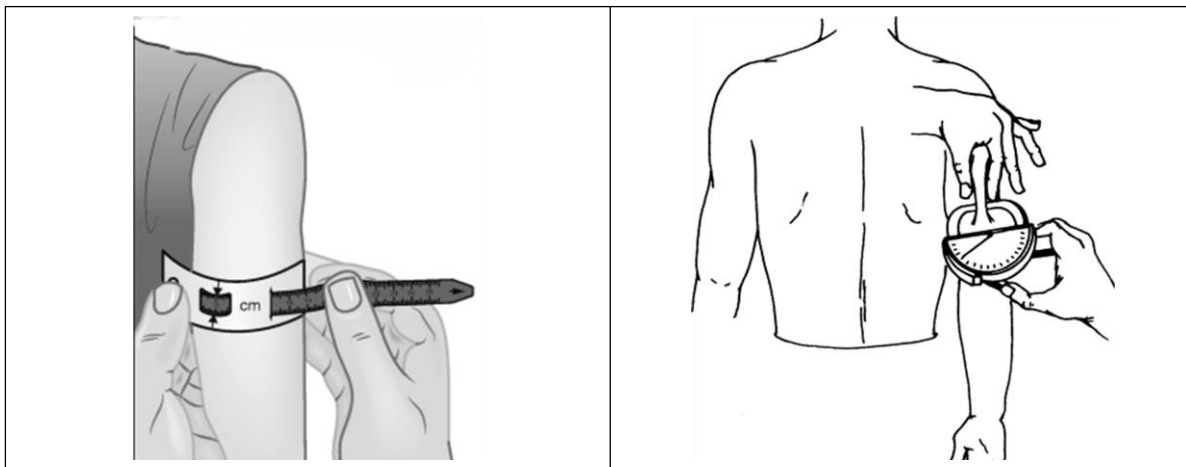
سوء تغذیه خفیف: Z اسکور بین ۱- تا ۱/۹-

سوء تغذیه متوسط: Z اسکور بین ۲- تا ۲/۹-

سوء تغذیه شدید: Z اسکور کمتر از ۳-

تست های تن سنجی دیگر نظیر اندازه گیری محیط دور بازو (MUAC^{۴۹}) و چین پوستی عضله سه سر (TSF^{۵۰}) کمتر تحت تأثیر لود مایعات یا سایر عوارض نارسایی کبدی قرار می گیرند و به تغییرات وضعیت تغذیه ای در کوتاه مدت حساس هستند و اطلاعاتی در مورد ترکیب بدن بیماران ارائه می دهند. MUAC بازتابی از توده عضلانی و بافت چربی است، در حالی که TSF منعکس کننده بافت چربی است (۸۴).

شکل شماره ۳- سمت راست: اندازه گیری چین پوستی عضله سه سر، سمت چپ: پیکر سنجی اندام فوقانی



حمایت تغذیه ای در کودکان با نارسایی کبدی پیش از پیوند

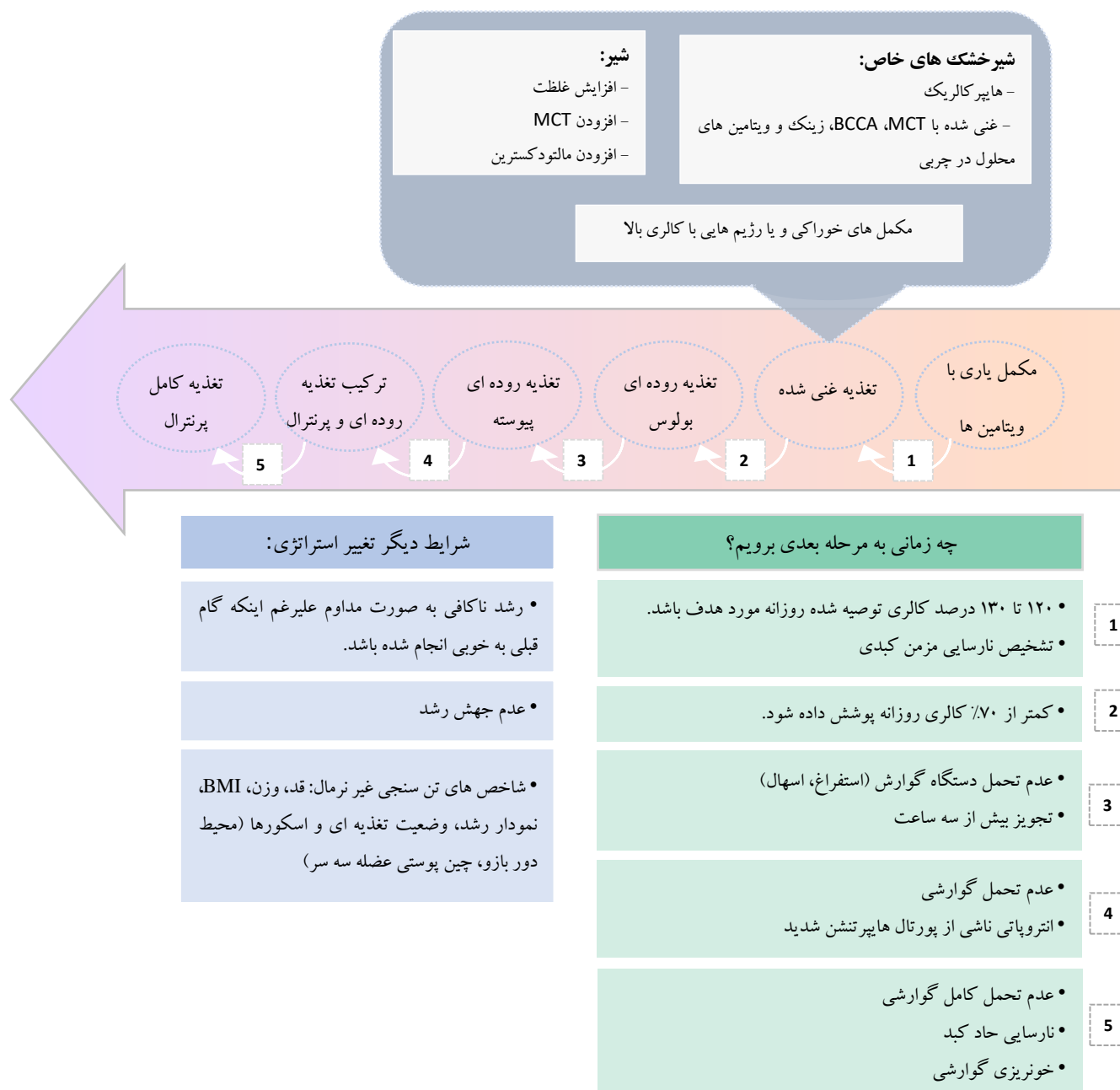
به دلیل افزایش نیاز به کالری در کودکان مبتلا به بیماری مزمن کبدی، انرژی دریافتی این افراد باید نسبت به نیازهای متوسط برآورد شده، افزایش یابد. در مرحله اول با استفاده از رژیم هایی با کالری بالا، غنی سازی شیر و مکمل های تغذیه ای خوراکی میزان کالری

Mid upper arm circumference ^{۴۹}

Triceps skin folds ^{۵۰}

دریافتی را می توان افزایش داد. هنگامی که تغذیه دهانی برای تامین نیاز های فرد به کالری کافی نباشد، از تغذیه انترال از طریق لوله بینی-معده (NG) به صورت بولوس و یا شبانه می توان استفاده کرد. تغذیه انترال مداوم برای بیمارانی که به علت هپاتواسپلنومگالی توانایی معده آنها برای نگه داشتن مواد غذایی حجیم کاهش یافته و دچار استفراغ مکرر می شوند، مفید است. در صورت عدم تحمل گوارشی، سوء تغذیه شدید و خونریزی گوارشی، تغذیه پرنترال در نظر گرفته شود (۲). در الگوریتم شماره ۴۶ جنبه های مختلف مدیریت تغذیه برای کودکان مبتلا به بیماری مزمن کبدی که در لیست انتظار پیوند هستند، ارائه شده است.

الگوریتم شماره ۴۶- اقدامات گام به گام در زمینه تغذیه درمانی در کودکان مبتلا به بیماری مزمن کبدی در انتظار پیوند کبد



تامین کالری

میزان نیاز به کالری در کودکان با بیماری پیشرفته کبدی به میزان متابولیسم پایه (BMR^{51})، فعالیت و شدت سوء تغذیه بستگی دارد. برای محاسبه BMR بر اساس سن به جدول شماره ۳۳ و برای برآورد میزان نیاز به انرژی در تغذیه انترال و پرنترال بر اساس سن برای کودکان با بیماری کلاستاتیک کبد به جداول شماره ۳۴ و ۳۵ مراجعه شود. برای محاسبه کالری مورد نیاز، حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد انرژی به صورت کربوهیدرات های کمپلکس و ساده داده شود. ۳۰ تا ۴۰ درصد باقی مانده انرژی توسط چربی تأمین می شود (۸۵). به علت عدم وابستگی جذب اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و متوسط به اسیدهای صفراوی، در نوزادان مبتلا به کلاستاز از شیر خشک ها بر پایه MCT (۳۰ تا ۷۰ درصد محتوای چربی فرآورده) استفاده شود. در کودکان بزرگتر نیز می توان از مکمل های MCT یا از فرمولاسیون های انترال غنی از MCT استفاده کرد.

در بیمارانی که به علت آسیت یا نارسایی کلیوی محدودیت دریافت مایعات دارند، رسیدن به میزان کالری هدف چالش برانگیز است. در این شرایط اگر شرکت سازنده شیر خشک یا فرآورده انترال اجازه تغلیظ را داده باشد می توان فرآورده را با غلظت بیشتر تهیه کرد، اگرچه به علت افزایش اسمولاریته ممکن است منجر به ایجاد اسهال خصوصاً در نوزادان گردد.

تامین پروتئین

میزان نیاز به پروتئین در این بیماران $2-3 \text{ g/kg}$ بر اساس وزن ایده آل است. بیماران دچار انسفالوپاتی، ممکن است نیاز به کاهش پروتئین به میزان $1-1.5 \text{ g/kg}$ داشته باشند و در صورت دسترسی، فرآورده هایی با محتوای بالای BCAA برای آنها در نظر گرفته شود (۸۵). جداول شماره ۳۴ و ۳۵ میزان نیاز به پروتئین بر اساس سن در تغذیه انترال و پرنترال را برای کودکان با بیماری کلاستاتیک کبد را نشان می دهد.

| جدول شماره ۳۳- فرمول های محاسبه BMR (Kcal/day) در کودکان بر اساس معادله شوفیلد | | |
|--|--|--|
| سن | دختر | پسر |
| ۰ تا ۳ سال | $(58.317 \times \text{weight [kg]}) - 31.1$ | $(59.512 \times \text{weight [kg]}) - 30.4$ |
| ۳ تا ۱۰ سال | $(20.315 \times \text{weight [kg]}) + 485.9$ | $(22.706 \times \text{weight [kg]}) + 504.3$ |
| ۱۰ تا ۱۸ سال | $(13.384 \times \text{weight [kg]}) + 692.6$ | $(17.686 \times \text{weight [kg]}) + 658.2$ |

⁵¹ Basal metabolic rate

جدول شماره ۳۴- میزان نیاز به انرژی و پروتئین در تغذیه انترال برای کودکان با بیماری کلستاتیک کبد

| پروتئین | انرژی در کودکان با سوء تغذیه | انرژی در کودکان بدون سوء تغذیه | |
|------------|------------------------------|--------------------------------|---------------|
| ۳-۴ g/kg | >۱۴۰ Kcal/kg | ۱۲۰-۱۴۰ Kcal/kg | ۰-۶ ماه |
| ۳-۳,۵ g/kg | ۱۲۰-۱۴۰ Kcal/kg | ۱۰۰-۱۲۰ Kcal/kg | ۶-۱۲ ماه |
| ۲,۵-۳ g/kg | ۱۰۰-۱۲۰ Kcal/kg | ۸۰-۱۰۰ Kcal/kg | ۱-۲ سال |
| ۲-۲,۵ g/kg | ۱,۵-۲ برابر BMR | ۱,۲-۱,۵ برابر BMR | کودکان بزرگتر |

جدول شماره ۳۵- میزان نیاز به انرژی، پروتئین و مایع در تغذیه پرنترال برای کودکان با بیماری کلستاتیک کبد

| مایع | پروتئین | انرژی | |
|-------------|------------|----------------|----------|
| ۷۵-۹۰ ml/kg | ۳-۴ g/kg | ۹۰-۱۰۰ Kcal/kg | ۰-۶ ماه |
| ۶۵-۷۵ ml/kg | ۳-۳,۵ g/kg | ۷۵-۹۰ Kcal/kg | ۶-۱۲ ماه |
| ۶۵-۷۵ ml/kg | ۲-۳ g/kg | ۷۵ Kcal/kg | ۱-۲ سال |

تامین ریز مغذی ها

در کودکان مبتلا به کلستاز، کمبود ویتامین های محلول در چربی و زینک شایع است (۸۵، ۸۶). در جدول شماره ۳۶ توصیه هایی در خصوص مصرف میکرونوترینت ها در کودکان با نارسایی پیشرفته کبدی ارائه شده است.

جدول شماره ۳۶- توصیه ها در خصوص مصرف میکرونوترینت ها در کودکان با نارسایی پیشرفته کبدی

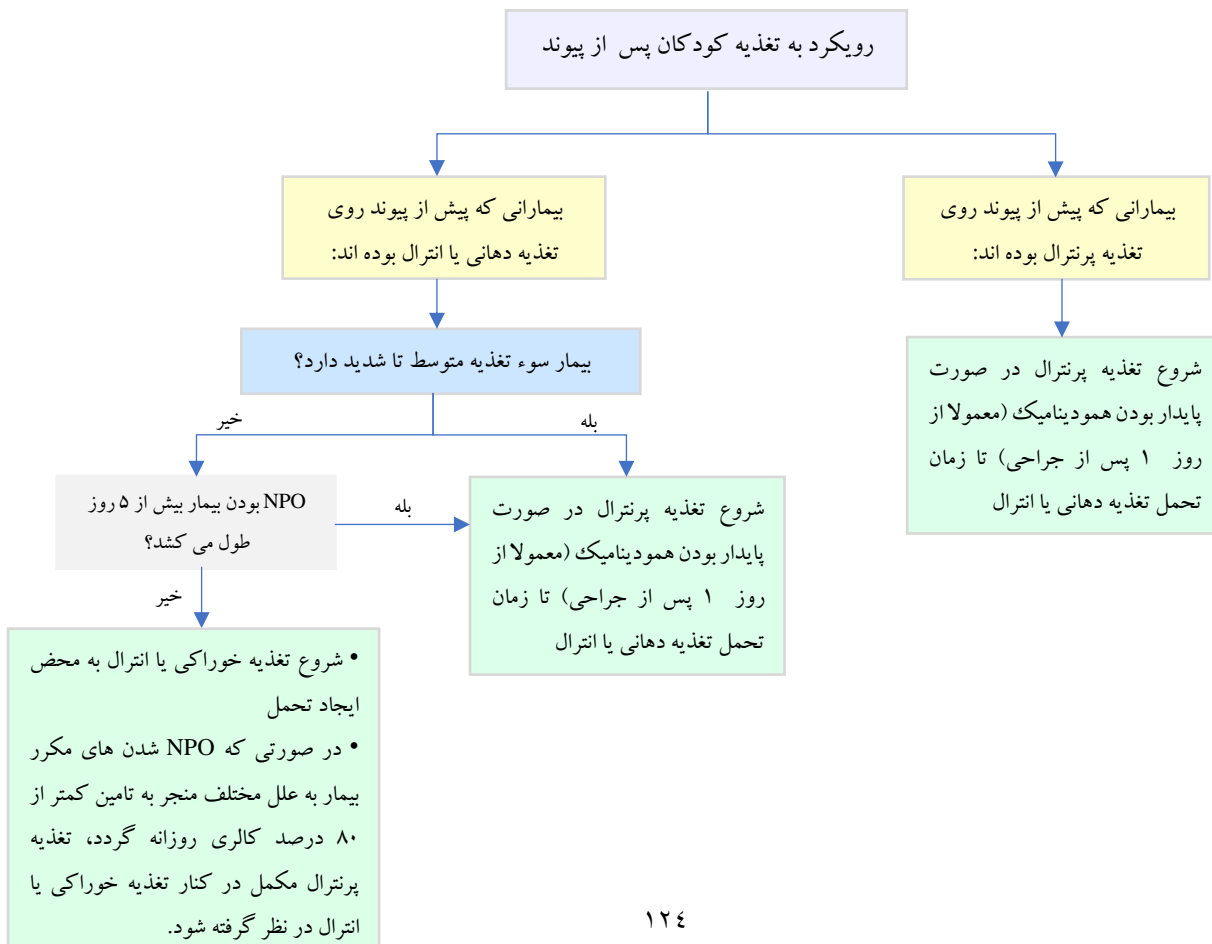
| اشکال دارویی | میزان مصرف توصیه شده | |
|---|---|--------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • آمپول تزریقی ۵۰۰۰۰ واحدی • قرص جویدنی، قرص معمولی و کپسول مایع ۲۵۰۰۰ واحدی • کپسول مایع ۵۰۰۰۰ واحدی • قطره خوراکی U/ml ۱۵۰۰ به همراه U/ml ۴۰۰ ویتامین D | <ul style="list-style-type: none"> • محلول خوراکی: کمتر از ۱۰ کیلوگرم: ۵۰۰۰ واحد روزانه بیشتر از ۱۰ کیلوگرم: ۱۰۰۰۰ واحد روزانه • تزریقی: ۵۰۰۰۰ واحد هر ۱ تا ۲ ماه به صورت عضلانی | ویتامین A |
| <ul style="list-style-type: none"> • آمپول تزریقی ۳۰۰۰۰۰ واحدی • قرص ۱۰۰۰، ۲۰۰۰، ۴۰۰۰ و ۵۰۰۰ واحدی • کپسول مایع ۲۵۰۰۰ و ۵۰۰۰۰ واحدی • قطره خوراکی U/ml ۴۰۰، U/ml ۱۰۰۰ و U/ml ۱۲۰۰۰ • قطره خوراکی U/ml ۴۰۰ به همراه U/ml ۱۵۰۰ ویتامین A | <ul style="list-style-type: none"> • خوراکی: ۱۰۰۰-۵۰۰۰ واحد روزانه • تزریقی: ۳۰۰۰۰ واحد یک تا سه بار در ماه (به دلیل عدم تناسب دوزینگ با فرمولاسیون تزریقی موجود در ایران، ترجیحاً از فرم خوراکی استفاده شود). | ویتامین D₃ |
| <ul style="list-style-type: none"> • آمپول تزریقی ۱ و ۱۰ میلی گرمی • قرص ۱۰ میلی گرمی | <ul style="list-style-type: none"> • خوراکی: ۲ mg/kg (ماکزیمم ۱۰ میلی گرم) روزانه یا دوبار در هفته یا هفتگی • تزریقی: ۲ mg/kg (ماکزیمم ۱۰ میلی گرم) دوبار در هفته یا هفتگی به صورت وریدی یا عضلانی | ویتامین K |
| <ul style="list-style-type: none"> • آمپول تزریقی ۱۰۰ واحدی • کپسول مایع ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۱۰۰۰ واحدی • کپسول ۶۰۰ و ۱۰۰۰ واحدی | <ul style="list-style-type: none"> • ۲۵ U/kg (ماکزیمم ۴۰۰ واحد) در روز به صورت خوراکی | ویتامین E |
| <p>فرآورده های مختلفی در بازار دارویی ایران وجود دارند. برخی از این فرآورده ها حاوی ویتامین های محلول در چربی هستند. توجه شود که در صورت استفاده از این فرآورده ها، مقادیر این ویتامین ها باید مد نظر قرار گیرد و از مقدار نیاز روزانه کسر شود.</p> | <p>در قالب مکمل های مولتی ویتامین معادل با مقدار مصرف روزانه ی توصیه شده (RDA^{۵۲}) برای بیمار در نظر گرفته شود.</p> | ویتامین های محلول در آب |
| <p>اکثر فرآورده های مولتی ویتامین کودکان فاقد مس، کروم و منگنز می باشند.</p> | <p>زینک، سلنیوم و منیزیم با دوزهای استاندارد و مس با نصف مقادیر مورد نیاز استاندارد در نظر گرفته شوند. منگنز و کروم حذف شوند.</p> | مینرال ها |

^{۵۲} Recommended dietary allowance

تغذیه در کودکان پس از پیوند کبد

فاکتورهای متعددی در انتخاب مدالیته تغذیه ای در کودکان بلافاصله پس از پیوند موثر است که جزئیات آن در الگوریتم شماره ۴۷ آورده شده است. پس از پیوند کبد بدون کامپلیکیشن و پس از رفع ایلتوس شروع زود هنگام تغذیه انترال (طی ۲۴ تا ۳۶ ساعت اول) توصیه می شود. در صورت عدم تحمل، استفاده از فرمولاسیون های نیمه-المنتال مانند پیتامن جونیور (برای کودکان ۱ تا ۱۰ سال) می تواند در نظر گرفته شود. بعد از شروع تغذیه دهانی زمانی که دریافت کالری روزانه از رژیم غذایی معمولی به حد کافی رسید، می توان تغذیه انترال را متوقف کرد. ملاحظات و نکات تغذیه انترال پس از پیوند کبد در کودکان در جدول شماره ۳۷ آورده شده است. برای بیمارانی که قبل از پیوند سوء تغذیه شدید دارند یا تحت تغذیه وریدی بوده اند و همچنین در بیمارانی که پیش بینی می شود بیش تر از ۵ روز بعد از پیوند در وضعیت NPO باشند، تغذیه پرنترال پس از پیوند مورد نیاز است. تغذیه پرنترال معمولاً در روز ۱ یا ۲ پس عمل جراحی در صورت پایدار بودن شرایط همودینامیک آغاز می شود. هدف اولیه، پیشگیری از کاتابولیسم و فراهم کردن منبعی از گلوکز، پروتئین و فسفر برای ریکاوری کبد است (۸۵). ملاحظات و نکات تغذیه پرنترال پس از پیوند کبد در کودکان در جدول شماره ۳۸ آورده شده است.

الگوریتم شماره ۴۷- انتخاب روش تغذیه ای برای بیمارانی پس از پیوند



| جدول شماره ۳۷- ملاحظات تغذیه انترال در کودکان پس از پیوند | |
|---|--|
| انرژی | ۱,۵-۱,۸ برابر BMR برای کودکان با وضعیت تغذیه ای مناسب در زمان پیوند حد پایینی و برای کودکان با سوء تغذیه، حد بالایی محدوده در نظر گرفته شود. |
| پروتئین | ۲,۵-۳,۵ g/kg برای کودکان کمتر از ۳ سال ۱,۵-۲,۵ g/kg برای کودکان بزرگتر |
| ویتامین D ₃ | مطابق با مقدار توصیه شده در کودکان سالم، پس از پیوند دریافت گردد. |
| مولتی ویتامین | در صورت تغذیه مناسب و رسیدن به اهداف مدنظر تغذیه ای، نیاز نیست. |
| ملاحظات خاص: وجود درن بیلباری | به علت از دست دادن روی، مس و بی کربنات سدیم از طریق مایعات صفراوی، ممکن است بیمار نیازمند مکمل باشد. اضافه کردن یک مولتی ویتامین حاوی روی و مس و مکمل بی کربنات سدیم در نظر گرفته شود. |

| جدول شماره ۳۸- ملاحظات تغذیه پرترال در کودکان پس از پیوند | |
|---|--|
| انرژی | ۱,۲-۱,۴ برابر BMR برای کودکان اینتوبه / سدیت شده حد پایین محدوده و برای کودکان با عفونت و عوارض ناشی از جراحی حد بالای محدوده در نظر گرفته شود. |
| پروتئین | ۲,۵-۳,۵ g/kg برای کودکان کمتر از ۳ سال ۱,۵-۲,۵ g/kg برای کودکان بزرگتر برای بیماران دیالیزی و یا عوارض ناشی از جراحی، حد بالای محدوده در نظر گرفته شود. |
| لیپید | ۲ g/kg-۱ روزانه |
| ریز مغذی ها | <ul style="list-style-type: none"> • برای کودکان کمتر از ۱۰ سال، از MVI^{۳۳} مخصوص کودکان به صورت یک عدد روزانه استفاده شود. به این علت که MVI کودکان معمولاً در دسترس نیست، از مولتی ویتامین های تزریقی بزرگسالان به صورت نصف ویال روزانه استفاده شود. • برای کودکان بزرگتر از ۱۰ سال، از مولتی ویتامین های تزریقی بزرگسالان به صورت یک ویال روزانه استفاده شود. • در بیمارانی که CRRT می شوند، به صورت زیر عمل شود: کودکان ۱ تا ۱۱ سال: نصف دوز MVI + ۵۰ mg/day ویتامین ث + ۰,۵ میلی گرم فولیک اسید + ۱۰ mg/day تیامین کودکان بزرگتر از ۱۱ سال: نصف دوز MVI + ۵۰ mg/day ویتامین ث + ۱ میلی گرم فولیک اسید + ۱۰ mg/day تیامین • در صورت وجود مشکلات مرتبط با ترمیم زخم های بیمار، می توان از مقادیر بیشتری از ویتامین ث و زینک استفاده کرد. • استفاده از عناصر کم مقدار (Trace element) با احتیاطاتی همراه است به نحوی که حتی در صورت نرمال شدن بیلی روبین کائزوگه، مس با نصف مقادیر مورد نیاز استاندارد در نظر گرفته شود و منگنز حذف شود. با توجه به محتوای بالای منگنز در فرمولاسیون های مخصوص بزرگسالان، نویسندگان این پروتکل استفاده از این فرمولاسیون های بزرگسالان را حتی با روش کاهش دوز یا افزایش فواصل مصرف پیشنهاد نمی دهند. |
| مایع | در محاسبه حجم مورد نیاز، حجم دریافتی از تغذیه پرترال و حجم دریافتی به همراه داروها در محاسبات لحاظ شود. |

فصل هشتم: شرح کامل داروهای مورد استفاده پس از پیوند

جایگاه مصرف و دوزبندی

اصلی ترین داروی رژیم ایمونوساپرسیو نگه دارنده در بیماران به منظور جلوگیری از رد پیوند است. با دوز ۰,۰۵-۰,۱ mg/kg/dose میلی گرم دوبار در روز، 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 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 ی صبحگاهی تجویز گردد. در صورت استفاده از فرمولاسیون کپسول آهسته رهش، دوز روزانه یکجا صبح ناشتا استفاده می شود.

زمان شروع: اغلب روز اول بعد از پیوند شروع می شود ولی در بیماران کاندید دریافت رژیم های رنال اسپیرینگ (الگوریتم شماره ۵)، با دریافت آنتی متابولیت با دوز کافی و رژیم القای مناسب (بازیلیکسیمب یا تایموگلوبولین)، شروع تاکرولیموس می تواند تا روز ۵ بعد از پیوند به تعویق بیفتد.

سطح خونی

تنظیم دوز تاکرولیموس براساس سطح خونی تراف (C₀) است. جدول شماره ۱ و ۶ سطوح خونی هدف برای تاکرولیموس را در زمان های مختلف بعد از پیوند کبد را به ترتیب برای پروتکل روتین و پروتکل رنال اسپیرینگ نشان می دهد. به طور کلی با توجه به فارماکوکینتیک این دارو، معمولاً برای رسیدن به غلظت خونی ثابت ۳-۲ روز از زمان شروع یا تغییر دوز دارو زمان لازم است، ولی طی روزهای ابتدایی پس از پیوند فیزیولوژی بدن کودک و فارماکوکینتیک دارو تغییر می کند و دوزهای مورد نیاز برای رسیدن به سطوح خونی مشخص، ممکن است با گذشت زمان متغیر باشد. بنابراین در روزهای ابتدایی بعد از پیوند و تا زمان رسیدن به غلظت خونی هدف، اندازه گیری سطح خونی ترجیحاً روزانه انجام می شود.

اشکال دارویی

شامل کپسول های سریع رهش ۰,۵ و ۱ میلی گرمی، کپسول های پیوسته رهش ۰,۵، ۱، ۳ و ۵ میلی گرمی و محلول غلیظ تزریقی ۵ میلی گرم در یک سی سی می باشد. 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. ضریب مشخصی برای تبدیل دوز تاکرولیموس سریع رهش به اشکال پیوسته رهش در کودکان وجود ندارد. احتمالاً دوز مورد نیاز از شکل آهسته رهش در مقایسه با اشکال سریع رهش، برای رسیدن به یک سطح خونی ثابت در کودکان، بیشتر خواهد بود. تغییر دارو فقط در کودکان با شرایط پایدار انجام شود و پایش سطح خونی تا زمان رسیدن به سطوح خونی هدف به دقت انجام شود (۸۷، ۸۸).

نحوه تجویز

کپسول های خوراکی تاکرولیموس 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 یک میلی لیتر آب، دارو را گاوآژ نمود. همچنین امکان تجویز زیر زبانی دارو وجود دارد (۸۹). می توان کپسول را باز کرد و پودر دارو را یا به صورت مستقیم یا بعد از سوسپانسیون کردن در یک میلی لیتر آب به صورت زیرزبانی تجویز کرد (۹۰). 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.

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.

سیکلوسپورین

جایگاه مصرف و دوز بندی

ایمونوساپرسیو نگه دارنده به منظور جلوگیری از رد پیوند در بیماران است که امکان دسترسی به تاکرولیموس ندارند و یا عوارض تاکرولیموس را تحمل نمی کنند. سیکلوسپورین با دوز ۵-۱۰ mg/kg/day منقسم در دو دوز برحسب داروهای تداخل کننده و شرایط بیمار شروع شده و سپس با مانیتور سطح خونی و کنترل کراتینین، پتاسیم و عوارض نورولوژیک تا دستیابی به سطح خونی هدف دوز دارو تنظیم می شود. بهتر است دوز روزانه در دو دوز معادل به فاصله هر ۱۲ ساعت تجویز گردد.

زمان شروع: سیکلوسپورین معمولاً روز اول بعد از پیوند شروع می شود ولی در بیماران کاندید دریافت رژیم های رنال اسپیرینگ (الگوریتم شماره ۵)، با دریافت آنتی متابولیت با دوز کافی و رژیم القای مناسب (بازیلیکسیمب یا تایموگلوبولین)، شروع سیکلوسپورین می تواند تا روز ۵ بعد از پیوند به تعویق بیفتد.

سطح خونی

تنظیم دوز سیکلوسپورین براساس سطح خونی آن انجام می گیرد. جدول شماره ۲ 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 تراف (C₀) (اندازه گیری غلظت خونی ۱۲ ساعت بعد از تجویز دارو یا به عبارتی دیگر قبل از تجویز دوز بعدی دارو) و غلظت خونی پیک (C₂) (اندازه گیری غلظت خونی ۲ ساعت بعد از تجویز دارو) با اثربخشی بالینی و عوارض جانبی ارتباط دارد. غلظت خونی پیک یا C₂ 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. نوسانات غلظت در ساعات اولیه بعد از تجویز دارو و

همچنین عدم رعایت زمان دقیق اخذ نمونه ی خونی ممکن است منجر به عدم اطمینان در مقدار C₂ گزارش شده، گردد. بنابراین، در صورت عدم همخوانی دو غلظت C₀ و C₂ اندازه گیری شده، تنظیم دوز سیکلوسپورین بر اساس C₀ انجام گیرد. در حال حاضر در مرکز پیوند بیمارستان امام خمینی تهران 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 میلی گرم در ۵ میلی لیتر و ۵۰ میلی گرم در ۱ میلی لیتر 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 ثابت 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 نداشته باشد، می توان از فرم وریدی دارو استفاده نمود. دوز وریدی سیکلوسپورین حدود یک سوم دوز خوراکی آن است. برای تجویز هر یک میلی لیتر آمپول که معادل ۵۰ میلی گرم است باید در ۲۰-۱۰۰ میلی لیتر 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.

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.

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 می کنند. در حالی که افزایش فشارخون، هایپرلیپیدمی و هایپراوریسمی با تاکرولیموس کمتر از سیکلوسپورین بروز می کند. برخلاف عارضه های هایپرتریگوز و هیرسوتیسم ناشی از سیکلوسپورین، با تاکرولیموس عارضه های آلورسی گزارش شده است. برای آشنایی با عوارض تاکرولیموس و سیکلوسپورین و نحوه ی کنترل آنها به الگوریتم شماره ۴۸ رجوع شود.

• افزایش فشارخون: این عارضه با سیکلوسپورین بیشتر از تاکرولیموس دیده می شود. داروی انتخابی در صورت عدم وجود منع مصرف، مهارکننده های کانال کلسیمی دی هیدروپیریدینی مثل آملودیپین است. در صورت عدم کنترل فشار خون، افزودن ARB/ACEi به آملودیپین می تواند موثر باشد. دیورتیک هایی همانند فوروزماید و هیدروکلروتیازید هم در شرایطی می توانند استفاده شوند.

• سمیت کلیوی: در مقایسه با سیکلوسپورین، تاکرولیموس سمیت کلیوی کمتری را نشان داده است. سمیت کلیوی این داروها به چند دسته تقسیم می شود: دسته ی اول شامل آسیب حاد کلیوی و به ندرت میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک است که با کاهش دوز یا قطع موقت این داروها قابل برگشت است. دسته ی دوم آسیب کلیوی مزمن پیشرونده است که معمولاً غیر قابل برگشت است، ولی با کاهش دوز یا تغییر CNI به سایر ایمونوساپرسیوها می توان از پیشرفت آسیب کلیه پیشگیری کرد. برای اطلاعات بیشتر در خصوص نفروتوکسیسته ناشی از CNI به الگوریتم شماره ۴۹ مراجعه شود.

علاوه بر این، CNI با ایجاد اختلال عملکرد توبولی، اختلالات اسید بازی و الکترولیتی متعددی ایجاد می کنند.

• هایپرکالمی: با محدود کردن میزان پتاسیم دریافتی، از افزایش پتاسیم سرمی جلوگیری می شود.

• هیپومنیزیمی: در صورتی که هیپومنیزیمی شدید باشد، تجویز مکمل منیزیم نیاز است. ساشه های خوراکی منیزیم حاوی ۳۰۰ میلی گرم منیزیم المنتال به صورت ملح اکساید است. جهت آگاهی از نحوه صحیح ساشه ها که باید بدون حل کردن در آب روی زبان ریخته شود یا باید در آب حل و میل شود، به راهنمای شرکت سازنده روی بسته بندی دارو مراجعه شود. قرص های خوراکی منیزیم اکساید حاوی ۲۴۰ میلی گرم منیزیم المنتال است ولی جذب کمتری در مقایسه با ساشه منیزیم دارند. سوسپانسیون منیزیم هیدروکساید در هر ۵ میلی لیتر حاوی ۱۶۸ میلی گرم منیزیم المنتال است ولی عارضه ملینی آن که خود می تواند باعث دفع گوارشی منیزیم شود، باید مد نظر قرار گیرد. فرم تزریقی منیزیم، منیزیم سولفات است که هر گرم آن (۲ میلی لیتر منیزیم سولفات ۵۰ درصد یا ۵ میلی لیتر منیزیم سولفات ۲۰ درصد) حاوی ۹۶ میلی گرم منیزیم المنتال (۸ میلی اکی والان یا ۴ میلی مول منیزیم) با فراهمی زیستی ۱۰۰ درصد به دلیل تجویز تزریقی است. جهت کاهش ریسک تداخل با مایکوفنولات، توصیه می شود مصرف مکمل های خوراکی منیزیم در این بیماران با فاصله چند ساعتی با مایکوفنولات صورت گیرد.

• سمیت عصبی (لرزش دست، سردرد، اختلالات بینایی، تشنج، PRES): سمیت عصبی در پیوند کبد و به ویژه با تاکرولیموس بیشتر از سیکلوسپورین دیده می شود. این عوارض معمولاً در غلظت های خونی بالاتر CNI دیده می شود. 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 مهار

کننده mTOR است. برای اطلاع از جزئیات مدیریت و درمان تشنج بعد از پیوند به فصل ۶ مراجعه شود. علاوه بر عوارض گفته شده، سندرم درد ناشی از CNI با هر دو دارو گزارش شده است که به صورت درد متقارن اندام های تحتانی (به ویژه زانو، پاها و مچ پا) بروز می کند و معمولاً با قطع دارو با یا بدون تجویز مهارکننده ی کانال های کلسیمی بهبود می یابد.

• هایپرپلازی لته: این عارضه با سیکلوسپورین (به ویژه در افراد با بهداشت ضعیف دهان و دندان و دوزهای بالای سیکلوسپورین) دیده می شود. جایگزین نمودن سیکلوسپورین با تاکرولیموس باعث بهبود این عارضه می گردد. در صورت لزوم با صلاح دید سرویس فارماکوترابی، از داروهایی مانند مترونیدازول یا آزیترومایسین می توان جهت درمان هایپرپلازی لته استفاده کرد.

• هیرسوتیسم و هایپرتریکیوزیس: این عارضه با سیکلوسپورین دیده می شود. جایگزین نمودن سیکلوسپورین با تاکرولیموس باعث بهبود این عارضه می شود.

• افزایش اوریک اسید: این عارضه بیشتر با سیکلوسپورین دیده می شود. تغییر سیکلوسپورین به تاکرولیموس در کنترل هایپراوریسمی کمک کننده است. در صورت لزوم می توان داروهای پایین آورنده ی اسید اوریک خون را تجویز کرد. در صورتی که رژیم ایمنوساپرسور 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 می شود.

• هایپرلیپیدمی: این عارضه با سیکلوسپورین بیشتر از تاکرولیموس دیده می شود. جهت اطلاع از جزئیات در مورد نحوه مدیریت این عارضه به بخش دیس لیپیدمی در فصل ۶ 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 آنزیم های کبدی و بیلی روبین 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 می شود و وابسته به دوز می باشد. اصلاح سبک زندگی (رژیم متناسب و ورزش) می تواند در کنترل این عارضه موثر باشند. علاوه بر این استفاده از داروهای پایین آورنده قند خون به کنترل قند بیماران کمک می کند. برای اطلاعات بیشتر در این خصوص به بخش دیابت بعد از پیوند در فصل ۶ مراجعه شود.

الگوریتم شماره ۴۸- عوارض مهار کننده های کلسی نورین و نحوه مدیریت آنها



اتخاذ یکی از روش های زیر بر اساس شرایط بیمار برای تعدیل رژیم ایمونوساپرشن در بیمارانی که پس از پیوند دچار نفروتوکسیسیته ناشی از CNI می شوند*:



*اختلال عملکرد کلیوی ناشی از CNI توسط بیوپسی تایید شده باشد یا علل دیگری افت عملکرد کلیوی را توجیه نکند و شک قوی به نفروتوکسیسیته ناشی از CNI وجود داشته باشد

تداخلات دارویی CNI و مدیریت آن ها

CNI توسط آنزیمهای 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 القاکننده های CYP450 3A4/5 باعث کاهش سطح خونی CNI می گردند. همچنین مهارکننده های P-گلایکوپروتئین (Pgp) نیز موجب افزایش غلظت CNI و القا کننده های Pgp باعث کاهش سطح خونی CNI می شوند. داروهای مهارکننده و القا کننده قوی آنزیم های CYP450 و Pgp در جدول شماره ۴۱ لیست شده اند. همچنین تداخلات مهم در ادامه به تفصیل بررسی شده اند.

جدول شماره ۴۱- لیست داروهای مهارکننده و القا کننده های قوی CYP450 و Pgp

| Pgp | | CYP450 | | | |
|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------------|----------------------------|
| داروهای القا کننده قوی | داروهای مهارکننده قوی | داروهای القا کننده قوی | داروهای مهارکننده 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 | پریمیدون | نیلوتینیب | مهار کننده |
| دوکسوروبیسین | ایماتینیب | پروتاز | وین بلاستین | الپاتینیب | های پروتاز |
| علف چای یا هوفاریقون | سانیتینیب | داکلاتاسویر | دوکسوروبیسین | آب گریپ فروت | (آتازاناویر، لوپیناویر) |
| | نیلوتینیب | لدیپاسویر | علف چای یا هوفاریقون | | |
| | الپاتینیب | ولپاتاسویر | | | |
| | | تاموکسیفن | | | |

مهار کننده های CYP450:

در صورت اضافه شدن دارو یا مکملی با اثر مهار کنندگی متابولیسم CNI، افزایش غلظت CNI رخ می دهد و لازم است دوز آنها کاهش یابد و سطح خونی آنها 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 معمولاً سریع و بعد از مصرف ۱-۲ دوز داروی مهارکننده 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، پساکونازول 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 قارچ افت کند. از آنتى رتروویروس ها، خانواده مهار کننده های پروتئاز همانند لوپیناویر، ریتوناویر، آتازاناویر می توانند سبب افزایش سطح خونی CNI شوند. از ماکرولیدها، کلاریترومایسین و اریترومایسین موجب افزایش سطح خونی CNI می شوند. آزیترومایسین از این گروه تداخل کمتر و قابل اغماض از نظر بالینی دارد. سایر آنتى باکتریال ها مانند کلرامفنیکل، لوفلوکسازین، نورفلوکسازین، مترونیدازول و تتراسایکلین با شدت کمتری با CNI تداخل دارند.

داروهای قلبی عروقی: از بین داروهای آنتى آریتمى، لیدوکائین و کینیدین می توانند سبب افزایش سطح خونی CNI شوند. از مهارکننده های کانال کلسیمی، دیلتیازم و وراپامیل موجب افزایش سطح خونی CNI می شوند. آملودیپین با شدت کمتری با این داروها تداخل دارد. کارودیلول، پروپرانولول، دی پیریدامول تا حدودی ممکن است باعث افزایش غلظت خونی CNI گردند.

داروهای گوارشی: سایمتیدین، اپریتانت، متوکلوپرامید و دمپریدون موجب افزایش جذب CNI می شوند. از بین مهارکننده های پمپ پروتون، امپرازول و لنسوپرازول می توانند سطح خونی تاکرولیموس را افزایش دهند. پنتوپرازول و رابپرازول تداخل کمتری دارند.

داروهای هورمونی: فرآورده های استروژنى، تستوسترونى و دانازول می توانند موجب افزایش سطح خونی CNI شوند.

سایر داروها: آلپوپورینول و کلشی سین موجب افزایش سطح خونی سیکلوسپورین می شوند.

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.

القاکننده های CYP450 :

در صورت اضافه شدن دارو های القاکننده ی 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. آنتى بیوتیکى مثل نفسیلین می تواند غلظت سرمی سیکلوسپورین را تا ۷۰ درصد کاهش دهد. اثر القای متابولیسم یک اثر تاخیری است و بسته به نیمه ی عمر داروی القا کننده معمولاً حدود ۳-۲ روز بعد از اضافه شدن دارو، اثر آن تظاهر می نماید. همچنین در بعضی از موارد ممکن است تا چند هفته بعد از قطع داروی تداخل گر، تداخل باقی بماند که نیاز به پایش دقیق و منظم سطح خونی CNI دارد.

ضدتشنج ها: کاربامازپین، فنی توئین، فنوباریتال، پریمیدون سبب کاهش غلظت خونی CNI می شوند.

آنتى میکروبیال ها: ریفامپین و ریفابوتین شدیداً سطح خونی CNI را کاهش می دهند. 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 سطح خونی CNI را کاهش می دهند.

داروهای گوارشی: اکثر نتایج می تواند سطح سیکلوسپورین خوراکی را کاهش دهد. اورلیستات با کاهش جذب گوارشی سیکلوسپورین ممکن است سطح خونی سیکلوسپورین را کاهش می دهد. سولفاسالازین سبب کاهش غلظت سرمی سیکلوسپورین می شود.

داروهای گیاهی: هوفاریقون (علف چای، هایپریکوم پرفوراتوم، St. John's Wort) در داروخانه های ایران با نام قطره هایپیران، قرص نروکسین، کپسول هایپیکوم و قرص پرفوران موجود است. مصرف فرآورده های حاوی این گیاه سبب القای متابولیسم CNI و کاهش غلظت خونی آنها می شوند. گیاه اکیناسه، علاوه بر تقویت سیستم ایمنی، باعث القای ایزوآنزیم 3A4 می شود. 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، ونکوماسین، ضد درد های غیر استروئیدی، کلیستین، سولفونامیدها و فنوفیرات افزایش می یابد.

ریسک بروز رابدومیولیز در مصرف همزمان سیکلوسپورین با استاتین ها به علت کاهش متابولیسم استاتین ها افزایش می یابد.

هایپرپلازی لته در مصرف همزمان سیکلوسپورین با نیفدیپین و فنی توتین افزایش می یابد.

ریسک بروز هایپرکالمی در مصرف همزمان CNI با دیورتیک های نگهدارنده ی پتاسیم (اسپیرونولاکتون، اپلرنون، آمیلوراید، تریامترن)، ARB/ACEi، مکمل های پتاسیم و دریافت زیاد پتاسیم غذایی افزایش می یابد.

ریسک QTc prolongation در مصرف همزمان تاکرولیموس با فلوکونازول، وریکونازول، کینین/کینیدین، آمیودارون، اکثرنوتاید، پیموزاید، هالوپریدول و لووفلوکساسین افزایش می یابد.

ریسک بروز هایپرگلیسمی در مصرف همزمان تاکرولیموس و کورتیکواستروئیدها افزایش می یابد.

افزایش ریسک سرکوب مغز استخوان در مصرف همزمان CNI با داروهای مزالامین و کلوزاپین افزایش می یابد.

اثر CNI بر سایر داروها

CNI موجب افزایش غلظت استاتین ها می شوند. پراواستاتین و فلوواستاتین کمترین تداخل را با این داروها دارند. از استاتین های موجود در ایران کمترین تداخل با آتورواستاتین (در مقایسه با لوواستاتین و سیمواستاتین) است.

تاکرولیموس با مکانیسم احتمالی مهار Pgp و CYP3A4 سبب افزایش سمیت ناشی از کلشیسین می شود.

تاکرولیموس سبب افزایش غلظت سیلدنافیل و افت فشار خون می شود.

CNI سبب افزایش ریسک بروز سرکوب مغز استخوان به ویژه نوتروپنی در مصرف همزمان با کلوزاپین می شود. بنابراین مانیتور خونی باید با تواتر بیشتری انجام شود.

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.

مهار کننده های mTOR

سیرولیموس

جایگاه مصرف و دوزبندی

مهار کننده های mTOR به عنوان داروی ایمنوساپرسیو نگهدارنده در برخی شرایط از جمله رد مزمن پیوند، رد حاد پیوند مقاوم به استروئید، نفروتوکسیسیته پیشرونده ناشی از CNI، عوارض غیر قابل تحمل با CNI و سابقه بدخیمی یا بدخیمی های ایجاد شده پس از پیوند نظیر PTLD کاربرد دارند. سیرولیموس با دوز $1 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ در یک یا دو دوز منقسم شروع شده و در ادامه برحسب سطح خونی دوز دارو تنظیم می شود. اطلاعات تفصیلی در مورد پروتکل های مربوطه در فصل ۱ و الگوریتم های شماره ۶ و ۷ بیان شده است.

سطح خونی

برای تنظیم دوز دارو از اندازه گیری سطح خونی استفاده می شود. سطح خونی ۷-۵ روز بعد از شروع یا تغییر دوز سیرولیموس اندازه گیری می شود.

اشکال دارویی

قرص ۱ میلیگرمی 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.

اورلیموس

جایگاه مصرف و دوزبندی

به عنوان داروی ایمنوساپرسیو نگهدارنده در برخی شرایط از جمله رد مزمن پیوند، رد حاد پیوند مقاوم به استروئید، نفروتوکسیسیته پیشرونده ناشی از CNI، عوارض غیر قابل تحمل با CNI و سابقه بدخیمی یا بدخیمی های ایجاد شده پس از پیوند نظیر PTLD کاربرد دارد. اورلیموس با دوز $2-0.8 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ دو بار در روز (ماکزیمم ۱.۵ میلی گرم در هر دوز)، شروع شده و در ادامه برحسب سطح خونی دوز دارو افزایش داده می شود. بیمارانی که تا کورولیموس می گیرند احتمالاً به مقادیر بالاتر و بیمارانی که سیکلوسپورین دریافت می کنند به مقادیر کمتر از اورلیموس بر اساس سطح بدن نیاز دارند. اطلاعات تفصیلی در مورد پروتکل های مربوطه در فصل ۱ و الگوریتم های شماره ۶ و ۷ 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 میلی گرمی 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.

عوارض مهار کننده های mTOR و نحوه برخورد با آن ها

• زخم های دهانی: این زخم ها معمولاً ضایعات سفید یا خاکستری با قطر کمتر یا مساوی یک سانتی متر هستند که در قسمت داخلی لب، قسمت وسطی و خارجی زبان یا کام نرم ایجاد می شوند. برخلاف ضایعات ویروسی در لثه و زیر زبان ایجاد نمی شوند. این عارضه در اوایل تجویز مهار کننده های mTOR (حدود یک هفته بعد از شروع) دیده می شود و وابسته به دوز و سطح خونی دارو است. توصیه می شود 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، دهانشویه های حاوی الکل یا پراکسیداز، مسواک زبر و خمیردندان های با طعم تند یا حاوی سدیم لوریل سولفات در کاهش عارضه موثر هستند. همچنین استفاده از اشکال موضعی دهانی کورتیکواستروئیدها، بیحس کننده های موضعی و یا دهانشویه های ترکیبی (حاوی دیفن هیدرامین، نیستاتین، تتراسیکلین و هیدروکورتیزون) برای کنترل درد موثر هستند. در صورت ضرورت، تجویز کورتیکواستروئید سیستمیک، کاهش دوز یا در موارد شدید قطع مهار کننده mTOR و استفاده از سایر داروهای ایمنوساپرسیو می تواند کمک کننده باشد (۹۱).

• تاخیر در التیام زخم: سن و وزن بالا، دیابت، سوء تغذیه، مصرف داروهای ضد انعقاد و کورتیکواستروئید، مصرف مایکوفنولات، دریافت تایمواگلوبلین در فاز القایی و زمان جراحی طولانی ریسک فاکتورهای بروز این عارضه هستند. راه کنترل این عارضه 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 می دهد. در صورتی که بیمار در حال مصرف مهار کننده های mTOR و کاندید جراحی است، برخی منابع توصیه می کنند که 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. در مقابل مطالعاتی نیز مبنی بر این بودن ادامه این داروها وجود دارد. به طور کلی ریسک فاکتورهای بیمار برای بروز این عارضه پس از جراحی و همچنین مینور یا ماژور بودن پروسه جراحی برای تصمیم گیری در خصوص ادامه یا قطع دارو در نظر گرفته شود (۹۲).

• سرکوب مغز استخوان (لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و آنمی): لکوپنی و ترومبوسیتوپنی غالباً همزمان با هم رخ می دهند و با گذشت زمان بهبود می یابد. 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.

• عوارض متابولیک: هایپرلیپیدمی به ویژه هایپرتری گلیسریدمی از عوارض مهار کننده های mTOR است. در بیماران با هایپرلیپیدمی بایستی با احتیاط تجویز گردد. رعایت رژیم غذایی و فعالیت بدنی برای تمام بیماران توصیه می شود. استفاده از داروهای کاهنده لیپیدمی تواند برای درمان این عارضه استفاده شود اگر چه ممکن است در نرمال کردن سطوح خونی موثر نباشند. کاهش دوز و قطع مهار کننده mTOR در موارد شدید می تواند مد نظر قرار گیرد (۷۰). این داروها همانند CNI میتوانند باعث افزایش ریسک هایپر گلیسمی و وقوع دیابت شوند و رعایت رژیم غذایی و فعالیت بدنی توصیه می شود. جهت اطلاعات تفصیلی به بخش اختلالات متابولیک در فصل ۶ مراجعه شود.

• پروتئینوری: این عارضه در کودکان گزارش شده است. پیشنهاد می شود که طی درمان با این دسته دارویی، بیمار از جهت دفع پروتئین ماینور گردد. برای کنترل این عارضه در صورت امکان می توان از کاهش دوز یا تغییر دسته دارویی بهره گرفت و یا از داروهای ARB/ACEi استفاده کرد.

• ادم اندام تحتانی: در صورت بروز این عارضه، می توان با محدودیت مصرف نمک، اجتناب از مصرف همزمان CCB دی هیدروپیریدینی و تجویز دیورتیک آن را کنترل کرد.

• افزایش ریسک عفونتهای فرصت طلب مانند PJP: با توجه به افزایش ریسک بروز این عفونت با مهار کننده های mTOR، پیشنهاد می شود طول دوره ی پیشگیری PJP یا PCP با کوتریموکسازول در بیمارانی که رژیم دارویی آنها حاوی مهار کننده های mTOR است حداقل یک سال باشد (۹۳).

• عوارض ریوی پنومونیت یا بیماری اینترستیشیال ریوی (ILD): مهمترین علائم بالینی آن شامل سرفه های خشک، تنگی نفس فعالیتی، تب، تعریق شبانه، هموپتری و خستگی هستند. این عارضه به طور متوسط ۲ تا ۶ ماه بعد از شروع دارو رخ می دهد. بهتر است از تجویز این دارو در بیماران با مشکلات ریوی زمینه ای 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 تست های عملکرد ریوی پایش شود. در بیماران علامت دار در صورتی که ILD با انجام سی تی اسکن و لاواژ برونکوآلوئولار تایید شد، دوز مهار کننده mTOR کاهش داده شده یا ترجیحاً قطع گردد و کورتیکواستروئید (پردنیزولون با دوز روزانه ۱ mg/kg) و در صورت نیاز آنتی بیوتیک تجویز گردد. علائم معمولاً ۴-۲ ماه پس از قطع دارو بهبود می یابند (۹۴).

تداخلات دارویی

مهار کننده های mTOR توسط CYP3A4 و Pgp متابولیزه می شوند، بنابراین مشابه CNI با القا کننده ها و مهار کننده های قوی این آنزیم ها (جدول شماره ۴۱) تداخل دارند. از مهم ترین تداخلات این داروها می توان به وریکونازول اشاره کرد که بهتر است همزمان باهم استفاده نشوند و در صورت ضرورت مصرف، کاهش دوز و پایش دقیق سطح مهار کننده های mTOR مدنظر قرار گیرد.

آنتی متابولیت ها

مایکوفنولات

جایگاه مصرف و دوز بندی

یکی از داروهایی است که به رژیم ایمنوساپرسیو نگذارنده بیماران با شرایط خاص مثل بیماران پیوند شده در زمینه بیماری های اتوایمون، هپاتیت اتوایمون نوظهور پس از پیوند، رژیم های رنال اسپیرینگ و بیمارانی که دچار رد پیوند می شوند، اضافه می شود. مایکوفنولات سدیم با دوز ۶,۵-۱۰ mg/kg دو بار در روز و مایکوفنولات موفتیل با دوز ۲۰-۱۰ mg/kg دو بار در روز در اندیکاسیون های مختلف کاربرد دارند. بر حسب تعداد گلبول های سفید، تعداد پلاکت و یا وجود عفونت ممکن است با دوز های کمتری مایکوفنولات را برای بیمار شروع کرد و سپس با پایش موارد ذکر شده تا رسیدن به دوز مورد نیاز بر حسب زمان بعد پیوند افزایش یابد. حداکثر دوز مایکوفنولات موفتیل ۲۰۰۰ میلی گرم روزانه و مایکوفنولات سدیم ۱۴۴۰ میلی گرم در روز است. جهت جلوگیری از

همپوشانی عوارض خونی مایکوفنولات و تایموگلوبولین، در حین دریافت تایموگلوبولین، مایکوفنولات می تواند قطع شود و یا دوز مایکوفنولات کاهش یابد. 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.

اشکال دارویی

این دارو شامل دو ملح مایکوفنولات موفتیل و مایکوفنولات سدیم است. مایکوفنولات موفتیل به صورت کپسولهای 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 سوسپانسیون 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 داشت حتما بیمار از نظر عملکرد کبد و عوارض دارویی تحت نظر قرار گیرد. تنظیم دوز این دارو براساس سطح زیر منحنی غلظت-زمان^{۵۴} (AUC) است اما چون چندین بار نمونه گیری خونی برای محاسبه ی 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 ی خالی بهترین جذب را دارد. بنابراین توصیه میشود مایکوفنولات با حداقل فاصله ی یک ساعت قبل یا دو ساعت بعد از غذا مصرف شود.

عوارض جانبی و نحوه برخورد با آن ها

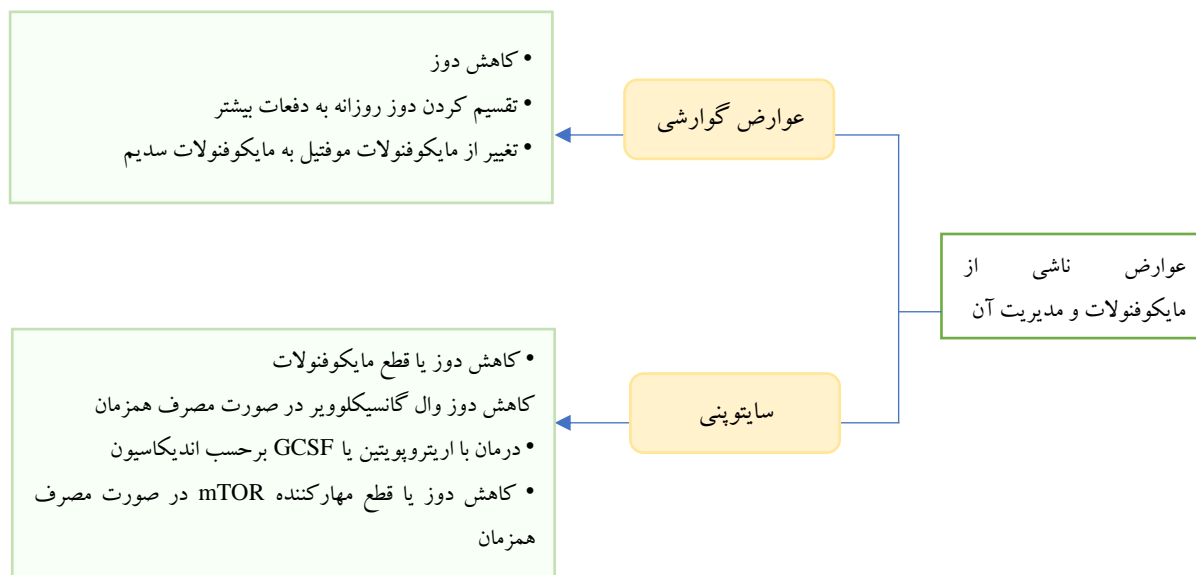
• عوارض گوارشی: این عوارض بیشتر به صورت تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکمی و به ندرت به صورت یبوست، نفخ، زخم و خونریزی های گوارشی بروز می کنند. در صورت بروز این عارضه، کاهش موقت دوز یا تقسیم دوز روزانه به ۴-۳ دوز می تواند کمک کننده باشد. به عنوان مثال دوز یک گرم دو بار در روز به ۵۰۰ میلی گرم چهار بار در روز تبدیل شود. راهکار دیگر تغییر فرم مایکوفنولات موفتیل به مایکوفنولات سدیم است که قرص های آن دارای پوشش روده ای است. در صورتی که اسهال بیمار به صورت شدید تداوم داشت، از ادامه ی مصرف دارو به خصوص با دوز بالا خودداری شود و موقتاً دوز دارو کاهش داده شود یا دارو قطع شود زیرا ادامه ی مصرف مایکوفنولات در این شرایط باعث افزایش ریسک کولیت می گردد.

• سرکوب مغز استخوان: علاوه بر افت تمام رده های خونی، نوعی آنمی با نام pure red cell aplasia با علائم خستگی، رنگ پریدگی و بیقراری در بیماران دریافت کننده ی مایکوفنولات خصوصاً در کنار سایر ایمنوساپرسیوها مانند CNI دیده می شود. سرکوب مغز استخوان در هر زمانی در حین درمان ممکن است بروز کند ولی غالباً به صورت تاخیری رخ می دهد. خوشبختانه سرکوب مغز استخوان با کاهش دوز یا قطع دارو برگشت پذیر است. بنابراین در صورتی که WBC به کمتر از ۳۰۰۰ سلول در میکرولیتر و یا ANC به کمتر از ۱۵۰۰ سلول در میکرولیتر رسید، دوز مایکوفنولات باید کاهش داده شود و در صورت کاهش WBC به کمتر از ۱۰۰۰ و ANC به کمتر از ۵۰۰ قطع شود تا زمانی که مجدداً شمار سلول های خونی به حد نرمال بازگردد. در زمان کاهش دوز یا قطع دارو، ریسک رد

^{۵۴}Area under the concentration-time curve

پیوند در نظر گرفته شود و در صورت بروز عفونت های فرصت طلب در زمان سرکوب مغز استخوان، درمان با آنتی بیوتیک مناسب انجام شود.

الگوریتم شماره ۴۶- عوارض ناشی از مایکوفنولات و مدیریت آن



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 کلستیپول سبب کاهش زیاد سطح داروی فعال می شوند بنابراین مصرف شان در بیماران دریافت کننده مایکوفنولات ممنوع است.
- آنتی اسیدها شامل منیزیم هیدروکساید، منیزیم کربنات و کلسیم کربنات سبب کاهش سطح مایکوفنولات می شوند. بنابراین توصیه می شود فاصله زمانی حداقل دو ساعت بین تجویز این دارو ها لحاظ شود. 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 می شود. هرچند در مطالعات اخیر این تداخل اثبات نشده است ولی به دلیل عدم اندازه گیری سطح خونی دارو، پیشنهاد می شود 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 توبولار دارند (مانند وال آسیکلوویر و وال گانسیکلوویر) می توانند ترشح مایکوفنولات را مختل کنند و سطح مایکوفنولات را در استفاده ی همزمان در بدن افزایش دهند.

- داروهای مهارکننده ی پمپ پروتون: این داروها به خصوص پنتوپرازول می تواند باعث کاهش سطح سرمی میکوفنولات موفتیل گردند. این تداخل در مورد میکوفنولات سدیم گزارش نشده است، بنابراین در صورتی که بیمار به دلایلی کاندید انتخابی دریافت حتمی PPI باشد، میکوفنولات سدیم نسبت به میکوفنولات موفتیل ارجح است.
- در مصرف همزمان میکوفنولات با بقیه ی داروهایی که سبب سرکوب مغزاستخوان می شوند (مانند (وال) گانسیکلوویر)، در صورت افت تعداد WBC و پلاکتها، ابتدا دوز میکوفنولات کاهش داده شود. همچنین در صورت بروز عفونت سایتومگالوویروس و درمان با (وال) گانسیکلوویر، کاهش موقتی دوز یا قطع موقتی میکوفنولات پیشنهاد می گردد.
- غذا پیک غلظتی میکوفنولات را کاهش می دهد و تا یک ساعت به تاخیر می اندازد ولی تأثیری بر سطح زیر منحنی غلظت-زمان میکوفنولات ندارد. با این وجود، پیشنهاد می شود دارو ۱ ساعت قبل یا ۲ ساعت بعد از غذا مصرف گردد.

آزاتیوپرین

از داروهای ایمونوساپرسیو نگهدارنده که به عنوان جایگزین میکوفنولات کاربرد دارد. در مطالعات مقایسه ای 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 می شود. برای مثال در بیمارانی که عوارض گوارشی میکوفنولات مشکل ساز بوده و راه حل های ارائه شده کارساز نبوده، می توان از آزاتیوپرین به عنوان جایگزین میکوفنولات استفاده نمود. در صورت امکان چک فعالیت آنزیم TPMT و مناسب بودن عملکرد آن، دارو با دوز ۱-۲ mg/kg/day شروع گردد ولی در صورت عدم امکان سنجش فعالیت این آنزیم، آزاتیوپرین با دوز ۰,۵ mg/kg/day شروع شود و با چک CBC بیمار، دارو به آهستگی افزایش دوز داده شود. در صورتی که آزاتیوپرین به جای میکوفنولات همراه با تاکرولیموس تجویز می شود، 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.

اشکال دارویی

قرص های ۵۰ میلی گرمی در بازار دارویی موجود است.

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.

عوارض جانبی و نحوه برخورد با آن ها

- عوارض هماتولوژیک: آزاتیوپرین موجب سرکوب مغز استخوان می گردد. این عارضه معمولاً به صورت تاخیری (حداقل ۳-۶ ماه بعد از شروع دارو) بروز می کند و این عوارض وابسته به دوز آزاتیوپرین بوده و غالباً با کاهش دوز یا قطع دارو برگشت پذیر است.
- سمیت کبدی: به صورت کلستاتیک، هپاتوسلولار و یا هر دو مدل رخ می دهد. سن و وزن بالا از ریسک فاکتورهای بروز این عارضه هستند. این عارضه اغلب با قطع مصرف آزاتیوپرین برگشت پذیر 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 دارو 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 مجدداً شروع نشود.

• عوارض گوارشی: این دارو می تواند منجر به تهوع، استفراغ و اسهال شود. ریسک این عارضه در خانم ها و در بیماران با التهاب روده بیشتر است. همچنین این عارضه وابسته به دوز بوده و با کاهش دوز برگشت پذیر است. تجویز دارو بعد از غذا یا به صورت منقسم می تواند 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 می شود. 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 متعاقباً افزایش سمیت دارو می شود. بهتر است از داروهای جایگزین استفاده شود.
- کوتریموکسازول: در مصرف همزمان باید توجه بیشتری به عوارض سرکوب مغز استخوان شود.

کورتیکواستروئیدها

جایگاه مصرف و دوز دارو

متیل پردنیزولون تزریقی: در فاز القایی، در حین عمل جراحی پیوند و برای درمان رد حاد پیوند کاربرد دارد. دوز مصرفی دارو طبق شرایط بیمار از ۱۰-۲۰ mg/kg متغیر است.

پردنیزولون خوراکی: جزئی از رژیم ایمنوساپرسیو نگهدارنده به منظور پیشگیری از رد حاد پیوند است. که با دوز ۱ mg/kg شروع شده و به تدریج دوز دارو کم و در اغلب موارد قطع می شود.

اشکال دارویی

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

نحوه تجویز

پردنیزولون خوراکی: جهت کاهش عوارض گوارشی پس از غذا مصرف شود.

متیل پردنیزولون وریدی: در صورتی که دوزهای متیل پردنیزولون بیش از ۲۵۰ میلی گرم نیاز باشد باید 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
- اختلال در رشد و کاهش تراکم استخوان: جهت کسب اطلاعات بیشتر به فصل ۶ بخش رشد و بلوغ مراجعه شود.

موارد منع مصرف و احتیاط

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

داروهای بیولوژیک

ریتوکسیمب

ریتوکسیمب یک آنتی بادی مونوکلونال است که از طریق اتصال به آنتی ژن CD20 بر روی سطح سلول های لنفوسیت B سالم و بدخیم سبب لیز این سلول ها می شود.

جایگاه مصرف و دوز بندی

ریتوکسیمب در کودکان پس از پیوند برای درمان رد پیوند وابسته به آنتی بادی و اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند کاربرد دارد. همچنین جهت حساسیت زدایی در بیماران با حساسیت ایمونولوژیک بالا و کاندید پیوند استفاده می شود. ریتوکسیمب با دوز mg/m^2 ۳۷۵ /dose یک تا چهار دوز به صورت هفتگی مورد استفاده قرار می گیرد.

این دارو در درمان برخی بدخیمی ها در کودکان ۶ ماه تا ۱۸ سال تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا را اخذ کرده است. حداقل سن قابل قبول برای استفاده از این دارو برای اندیکاسیون های پس از پیوند در کودکان مشخص نیست. به طور کلی تصمیم به استفاده از این دارو در کودکان باید با دقت گرفته شود، زیرا کاهش شدید سلول های B ممکن است تا ۶ ماه ادامه یابد، در نتیجه خطر ابتلا به عفونت را به صورت طولانی مدت افزایش یابد.

اشکال دارویی

محلولهای تزریقی ۱۰۰ و ۵۰۰ میلیگرمی دارد.

نحوه تجویز

رقیق سازی ریتوکسیمب باید با نرمال سالین یا دکستروز ۵ درصد انجام شود. رقیق سازی به گونه ای باشد که غلظت نهایی محلول mg/ml ۱-۴ 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 آهسته وریدی باشد. برای اولین تزریق ابتدا با سرعت 0.5 mg/kg در ساعت (حداکثر 50 میلی گرم در ساعت) شروع شود و در صورتی که طی یک ساعت اول واکنشی بروز نکرد، می توان هر 30 دقیقه، 0.5 mg/kg/h به سرعت انفوزیون آن افزود. حداکثر سرعت تزریق 400 میلی گرم در ساعت است. پیشنهاد نویسندگان این مجموعه این است که به منظور کاهش ریسک عوارض، ترجیحا افزایش سرعت تزریق بالاتر از 100 میلی گرم در ساعت صورت نپذیرد. در صورتی بیمار اولین تزریق ریتوکسیمب را به خوبی تحمل کند برای تزریق های بعدی ابتدا با سرعت 1 mg/kg در ساعت شروع شود و در صورتی که طی یک ساعت اول واکنشی بروز نکرد، میتوان هر 30 دقیقه، 1 mg/kg/h به سرعت انفوزیون آن افزود تا حداکثر به سرعت تزریق 400 میلی گرم در ساعت رسید. پیشنهاد نویسندگان این مجموعه این است که به منظور کاهش ریسک عوارض، ترجیحا افزایش سرعت تزریق بالاتر از 100 میلی گرم در ساعت صورت نپذیرد.

در صورت بروز هر عارضه مرتبط با انفوزیون، سرعت تزریق دارو کاهش داده یا کاملاً قطع گردد. پس از آنکه علامت های بیمار برطرف شد، می توان تزریق دارو با 50 درصد سرعت انفوزیون پیشین از سر گرفت.

پره مدیکیشن:

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

- استامینوفن با دوز 10 mg/kg به صورت خوراکی (در صورت نیاز هر چهار ساعت تکرار شود)، ماکزیمم 650 میلی گرم در هر نوبت
- دیفن هیدرامین $1-0.5 \text{ mg/kg}$ به صورت وریدی یا خوراکی
- متیل پردنیزولون 1 mg/kg به صورت وریدی، ماکزیمم 50 میلی گرم

در صورتی که بیمار در حال دریافت پالس استروئید است می توان ریتوکسیمب را بعد از دریافت پالس استروئید تجویز کرد تا نیازی به تجویز متیل پردنیزولون نباشد.

عوارض جانبی و مدیریت آن ها

- عوارض وابسته به انفوزیون: این عوارض شامل تب و لرز حین انفوزیون است. عوارض کمتر شایع آن شامل کپیر، خارش، برونکواسپاسم، آتزیوادم و افت فشارخون است. اغلب عوارض وابسته به انفوزیون این دارو طی دوز اول و 30 دقیقه تا 2 ساعت بعد از شروع انفوزیون بروز می کند. در صورت بروز عوارض وابسته به انفوزیون، سرعت تزریق کاهش داده شود و یا موقتاً قطع شود و زمانی که عوارض برطرف شد، انفوزیون با نصف سرعت قبلی شروع شود. در صورتی که عوارض شدید مانند آریتمی های قلبی و واکنش های 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.

- افزایش احتمال ابتلا به عفونت های فرصت طلب به دلیل هیپوگاماگلوبولینمی و نوتروپنی تاخیری (۹۵).

- 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 اتاکاویر یا تنوفویر دیسوپروکسیل فومارات توصیه می شود. این دو دارو در کودکان بالای ۲ سال تاییدیه FDA را دارا هستند. نمک تنوفویر آلفاناماید در حال حاضر برای استفاده در کودکان تاییدیه ندارد و مطالعات آن در حال انجام است. در صورت وجود سابقه ی درمان با لامیوودین، تنوفویر 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 (۹۶).

تداخلات دارویی

• واکسن ها: واکسن های غیر زنده حداقل یک هفته و واکسن های زنده حداقل باید یک ماه پیش از انفوزیون ریتوکسیمب دریافت شده باشند.

- پس از دریافت ریتوکسیمب، تجویز واکسن های غیر زنده حداقل ۶ ماه بعد از دریافت آخرین دوز ریتوکسیمب صورت گیرد. برای واکسن های زنده، در صورت نبود مصرف دیگر، حداقل ۶ تا ۹ ماه بعد از دریافت آخرین دوز ریتوکسیمب امکان تجویز آنها وجود دارد (جهت اطلاع از جزئیات بیشتر به فصل ۵ بخش تداخل واکسن ها با داروها مراجعه شود).

موارد منع مصرف

- هایپرسنسیتیویته به ریتوکسیمب یا یکی از اجزای موجود در فرآورده
- عفونت فعال

ایمونوگلوبولین وریدی

جایگاه مصرف دارو

در درمان رد پیوند حاد وابسته به آنتی بادی و درمان عفونت های اپشتین بار یا سایتومگالوویروس شدید مقاوم کاربرد دارد.

اشکال دارویی

محلول های ۵٪ و ۱۰٪ آن در حجم های ۵۰ و ۱۰۰ میلی لیتری در زمانهای مختلف در بازار دارویی ایران وجود دارد.

نحوه ی تجویز

تزریق اولیه این دارو باید به صورت انفوزیون آهسته وریدی باشد و در صورت تحمل بیمار، سرعت آن افزایش یابد. در بیمارانی که در ریسک نارسایی کلیوی هستند، دوز، سرعت و یا غلظت انفوزیون را می توان کاهش داد. در خصوص سرعت تجویز ایمونوگلوبولین وریدی و امکان یا شرایط رقیق سازی آن باید به بروشور شرکت سازنده توجه نمود. توصیه می شود که بلافاصله بعد از باز کردن فرآورده استفاده گردد و از نگهداری باقیمانده ی آن خودداری شود.

عوارض جانبی

• واکنشهای وابسته به انفوزیون: در صورت انفوزیون با سرعت بالا خصوصاً هنگامی که بیمار برای اولین بار این فرآورده را دریافت می کند و یا هنگامی که برند دارو تغییر داده می شود، احتمال بروز واکنشهای 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 درمانهای 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 می تواند موجب حوادث ترمبوآمبولیک در افراد با ریسک بالای این حوادث (سابقه ی بیماریهای عروقی و حوادث ترومبوتیک، بیماران با دوره ی طولانی بی حرکتی، هیپوولمی شدید، اختلالات انعقادی زمینه ای، داشتن کاتتر عروق مرکزی، هایپروویسکوزیته، مصرف فرآورده های استروژن) شود. 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 اکسپانانت در فرآورده ربط می دهند. 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 عارضه ای بهبود می یابد. این سندرم معمولاً طی ساعت های اول تا ۲ روز اول شروع درمان و در مصرف دوزهای $1 \text{ g/kg} \geq$ و یا تزریق سریع بروز می کند.

• آنمی همولیتیک: در بیماران با ریسک بالا برای همولیز (گروه خون غیر O، شرایط مرتبط با عفونت، دریافت دوز جمعی بالای IVIG طی چندین روز) با احتیاط مصرف شود.

• ریسک انتقال عوامل عفونت زا به خصوص ویروس ها در هنگام تجویز ایمنوگلوبولین وریدی وجود دارد. توصیه می شود در هر بار تجویز، برند و شماره بچ محصول ثبت گردد.

تداخلات دارویی

ایمنوگلوبولین با واکسن های زنده تداخل دارد. توصیه می شود واکسن های زنده ۸-۱۱ ماه بعد از تجویز IVIG تجویز شوند و تجویز IVIG باید ۲ هفته بعد از تجویز این واکسن ها باشد (جهت اطلاع از جزئیات بیشتر به فصل ۵ جدول شماره ۳۱ مراجعه شود).

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، کاربرد دارد. این دارو با دوز $1,3 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ در روزهای یک، چهار، هشت، یازده کاربرد دارد.

این دارو در کودکان تاییدیه ندارد و مطالعات استفاده از این دارو در کودکان بیشتر مربوط به اندیکاسیون های انکولوژی است. کیس ریپورت ها و کیس سری هایی در مورد به کار گیری این دارو در کودکان دریافت کننده ارگان پیوندی وجود دارد که حداقل سن بیمار دریافت کننده دارو در این مطالعات یک سال گزارش شده است.

اشکال دارویی

پودر لیوفیلیزه $3,5 \text{ mg}$ و 1 جهت تهیه محلول قابل تزریق موجود است.

نحوه تجویز

تزریق وریدی: پودر لیوفیلیزه ۱ میلی گرم با ۱ سی سی نرمال سالین و پودر لیوفیلیزه ۳/۵ میلی گرم با ۳/۵ سی سی نرمال سالین مخلوط شود تا محلول با غلظت ۱ mg/ml ایجاد شود. محلول تهیه شده قابلیت تجویز سریع طی ۳-۵ ثانیه را دارد.

تزریق زیر جلدی: پودر لیوفیلیزه ۳/۵ میلی گرم با ۱/۴ سی سی نرمال سالین مخلوط شود تا محلول با غلظت ۲/۵ mg/ml ایجاد شود. در صورت بروز واکنش های محل تزریق می توان از غلظت ۱ 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 reconstitution را توصیه می کند، ولی مطالعاتی در مورد پایداری محلول با غلظت ۱ mg/ml به مدت ۳ روز در دمای اتاق و به مدت ۵ روز در دمای یخچال وجود دارد، البته دقت شود که برای نگهداری دارو، آماده سازی آن بایستی در اتاق تمیز صورت گرفته باشد. محلول تهیه شده بایستی به دور از نور و جدا از محل داروهای تزریق نخاعی نگهداری شود.

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 می شود. 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 می شود.
- عوارض گوارشی شامل اسهال، یبوست، تهوع و استفراغ: استفاده از داروهای ضد تهوع، ضد اسهال، جایگزینی آب و الکترولیت و سایر درمان های حمایتی پیشنهاد می شود.
- 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 می رسد و در روز ۲۱ ام بهبود پیدا می کند.
- فعال شدن هرپس زوستر: در طول درمان بایستی بیماران رژیم پیشگیری با (وال) آسیکلوویر برای هرپس سیمپلکس و هرپس زوستر دریافت کنند.
- هایپوتشن: در بیماران دهیدراته، بیماران دریافت کننده دارو با اثرات کاهندگی فشار خون، بیماران با سابق سنکوب با احتیاط مصرف شود.
- سایر عوارضی که به صورت نادر با این دارو گزارش شده است شامل TTP^{۵۵}/HUS^{۵۶}، سمیت ریوی (ARDS^{۵۷})، PRES^{۵۸} و PML^{۵۹} می باشد.

تداخلات دارویی

-
- Thrombotic thrombocytopenic purpura^{۵۵}
 - Hemolytic uremic syndrome^{۵۶}
 - Acute respiratory distress syndrome^{۵۷}
 - Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome^{۵۸}
 - Progressive multifocal leukoencephalopathy^{۵۹}

این دارو توسط سیستم CYP3A4 متابولیزه می شود. مصرف همزمان دارو با القا کننده های قوی این آنزیم ممنوع است ولی مهار کننده های قوی این آنزیم با مانیتور عوارض بورتزومیب می توانند استفاده شوند. لیست داروهای القا کننده و مهار کننده قوی CYP3A4 در جدول شماره ۴۱ بیان شده است. چای سبز و آسکوربیک اسید (ویتامین سی) سبب کاهش اثرات بورتزومیب 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.

تایموگلوبولین

این دارو یک آنتی بادی پلی کلونال تخلیه کننده سلول های T است.

جایگاه مصرف و دوز دارو

آنتی تایموسایت گلوبولین یا تایموگلوبولین (Rabbit ATG – rATG) یکی از اجزای رژیم ایمنوساپرشن در فاز اینداکشن برای بیمارانی است که کاندید دریافت رژیم های رنال اسپیرینگ می باشند البته این دارو در این رژیم ها در صورتی استفاده می شود که به بازلیکسیمب دسترسی نداشته باشیم (الگوریتم شماره ۵). در فاز اینداکشن با دوز ۲ mg/kg در روز جراحی و روز اول یا دوم پس از جراحی کاربرد دارد. همچنین در درمان رد حاد پیوند مقاوم به استروئید کاربرد دارد که در این شرایط با دوز ۱,۵ mg/kg برای ۵ تا ۱۴ دوز بر اساس نوع و شدت رد پیوند و نیز میزان پاسخ به درمان، تجویز می شود. در طی مدتی که تایموگلوبولین با هر اندیکاسیونی تجویز می شود، جهت جلوگیری از همپوشانی عوارض خونی مایکوفنولات و تایموگلوبولین، میتوان مایکوفنولات را قطع کرد و یا با نصف دوز تجویز کرد.

حداقل سن برای استفاده از تایموگلوبولین در منابع مشخص نشده است.

شکل دارویی

فرورده های با شکل دارویی ویال حاوی ۲۵ میلی گرم پودر برای تزریق در بازار دارویی موجود است.

نحوه تجویز

تجویز این دارو به صورت انفوریون وریدی از رگ هایی با جریان خون بالا یا رگ مرکزی 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 می گیرد. 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 تا ۱۲ ساعت و در تزریقهای بعدی حداقل ۴ ساعت است. هنگام تزریق از فیلتر ۰,۲۲ میکرون استفاده شود. در صورتی که مجبور به تزریق از رگ محیطی هستید به منظور کاهش ریسک ترومبوز و فلیت به محلول رقیق شده دارو ۱۰۰۰ واحد هپارین (در صورت عدم وجود منع مصرف) و ۲۰ میلی گرم هیدروکورتیزون اضافه گردد. در صورت بروز افت عوارض حین انفوزیون، سرعت انفوزیون باید کاهش داده شود. نیم تا یک ساعت قبل از شروع انفوزیون تایموگلوبولین جهت جلوگیری از عوارض، پره مدیکیشن با داروهای زیر انجام شود:

- استامینوفن با دوز 10 mg/kg به صورت خوراکی یا تزریقی (در صورت نیاز هر چهار ساعت تکرار شود)، ماکزیمم 650 میلی گرم در هر نوبت

- دیفن هیدرامین $1-0.5 \text{ mg/kg}$ به صورت وریدی یا خوراکی (ماکزیمم 50 میلی گرم)
- متیل پردنیزولون mg/kg

۱ به صورت وریدی، ماکزیمم 50 میلی گرم (در صورتی که بیمار تایمواگلوبلین را بعد از پالس استروئید دریافت کند، نیازی به دریافت مجدد متیل پردنیزولون نیست).

این دارو 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 پره مدیکیشن طبق آنچه که پیشتر ذکر شد قابل پیشگیری یا کاهش است. وقوع واکنشهای آنافیلاکتیک نیز با این دارو بصورت نادر گزارش شده است.

• سرکوب مغز استخوان و بروز لکوپنی و ترومبوسیتوپنی: طبق مطالعاتی که از پیوند بزرگسالان در دسترس است، جهت کنترل این عوارض می توان این اقدامات را انجام داد: در صورتی که $3000 < \text{WBC} < 2000$ و یا $100000 < \text{PLT} < 75000$ برسد، دوز تایمواگلوبلین 50 درصد کاهش یابد. در صورت افت WBC به زیر 2000 و یا افت پلاکت به زیر 75000 تایمواگلوبلین قطع شود.

• افزایش ریسک عفونت: با شروع تجویز تایمواگلوبلین به عنوان فاز اینداکشن و یا درمان رد پیوند حاد، ریسک بروز عفونت ها به خصوص عفونت های ویروسی و قارچی فرصت طلب افزایش می یابند. بنابراین پیشگیری علیه CMV ، PJP و عفونت های قارچی ضروری است. برای اطلاعات تکمیلی به فصل ۴، الگوریتم های شماره ۱۷، ۲۷ و ۳۰ مراجعه شود.

• افزایش ریسک بروز بدخیمی ها

• بیماری سرم (sickness serum): این عارضه معمولاً حدود یک هفته بعد از تجویز دارو رخ می دهد و علائم آن شامل تب، پلی آرتراالژی مداوم، درد فک، راشهای موربیلی فرم و نارسایی کلیوی هستند. راه کنترل آن تجویز دوز بالای کورتیکواستروئید مانند پردنیزولون خوراکی $1-0.5 \text{ mg/kg}$ یا متیل پردنیزولون وریدی با دوز $2-1 \text{ mg/kg}$ در موارد شدید بیماری و پلاسمافرزیس در موارد مقاوم است.

موارد منع مصرف و احتیاط

- ازدیاد حساسیت نسبت به پروتئین های خرگوشی
- عفونت های مزمن و حاد فعال از جمله عفونت های ویروسی

داروهای آنتی میکروبیال

کوتریموکسازول

جایگاه مصرف و دوز دارو

جهت پیشگیری از عفونت PJP/PCP 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 تایمواگلوبولین یا پالس کورتیکواستروئید، یا ریتوکسیمب/بورتومیب
تجویز کورتیکواستروئید با دوزهای بالا (بیشتر از ۲۰ میلی گرم در روز یا ۱ mg/kg/day برای بیش از ۲ هفته)
ابتلا به عفونت CMV

نوتروپنی طول کشیده

شعله ور شدن بیماری خودایمنی

برای پروفیلاکسی می توان از یکی از روش های توصیه شده زیر بر اساس جزء تری متوپریم استفاده کرد:

۵-۲,۵ mg/kg دوبار در روز، سه روز در هفته، به صورت پیاپی یا یک روز در میان

۵-۲,۵ mg/kg دوبار در روز، دو روز در هفته، به صورت پیاپی یا یک روز در میان

۵-۱۰ mg/kg یکبار در روز، هفت روز هفته

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

اشکال دارویی

قرص خوراکی ۴۰۰/۲۰، ۴۰۰/۸۰ و ۸۰۰/۱۶۰، سوسپانسیون ۱۰۰ میلی لیتری حاوی کوتریموکسازول ۲۰۰/۴۰ در هر ۵ میلی لیتر، محلول تزریقی حاوی ۴۰۰/۸۰ کوتریموکسازول در ۵ میلی لیتر موجود است.

توجه شود که دارو معمولاً با جز تری متوپریم دوز می شود و در همه فرمولاسیون ها، عدد کوچکتر مربوط به جزء تری متوپریم است.

نحوه تجویز

فرم خوراکی: بدون توجه به زمان غذا می تواند استفاده شود.

فرم تزریقی: هر ۵ میلی لیتر از محلول دارو باید در ۱۲۵ میلی لیتر سرم دکستروز ۵ درصد 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.

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 می دهد ولی امکان ایجاد عارضه تا ۶ ساعت هم وجود دارد.

• واکنش های ازدیاد حساسیت تاخیری شامل طیف وسیعی از راش ماکولوپاپولار تا عوارض شدید مثل استیونس 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 ممکن است بسیار سریع و طی ۱ تا ۴ روز علائم 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 علائم ایجاد شوند.
- 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.
- آسیب کبدی معمولاً به صورت الگوی مخلوط هپاتوسلولار و کلستاتیک: این عارضه ایمونولوژیک است و وابسته به دوز نمی باشد. در اغلب بیماران ۳-۱ هفته بعد از شروع دارو ایجاد می شود ولی در استفاده مجدد بسیار سریع و طی ۳ روز ممکن است علائم ایجاد شوند.

تداخلات دارو

- فولینیک اسید/کلسیم فولینات: این دارو اثرات درمانی کوتریموکسازول را کاهش می دهد و مصرف همزمان آن ها در بیمارانی که تحت درمان برای عفونت PJP/PCP هستند، ممنوع است.
- سیکلوسپورین: احتمال افزایش عارضه کلیوی سیکلوسپورین وجود دارد و مانیتور عملکرد کلیوی توصیه می شود.
- آزاتیوپرین: احتمال افزایش عوارض میلو ساپرسیو آزاتیوپرین وجود دارد و مانیتور شمار سلول های خونی توصیه می شود.

گانسیکلوویر

جایگاه مصرف و دوز دارو

- جهت پیشگیری و نیز درمان سایتومگالوویروس در شرایط زیر کاربرد دارد:
- وجود عفونت تهدید کننده حیات یا تهاجمی به بافت مانند نمونیت و مننگوانسفالیت
- شمارش ویروسی بالا (بالای ۱۰۰۰۰ IU/ml)
- بیماری شدید
- عدم اعتماد به جذب گوارشی داروها
- عدم وجود سیر کاهشی در بار ویروسی با درمان با وال گانسیکلوویر خوراکی
- این دارو با دوز ۵ mg/kg روزانه برای پروفیلاکسی و با دوز ۵ mg/kg دو بار در روز برای درمان کاربرد دارد. با توجه به دفع کلیوی، در نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز دارد (جدول شماره ۱۴). جهت اطلاع از جزئیات پروفیلاکسی و درمان سایتومگالوویروس به فصل ۴، الگوریتم های شماره ۱۷ و ۱۸ مراجعه شود.
- گانسیکلوویر در تمامی سنین پس از پیوند قابلیت استفاده را دارد.

اشکال دارویی

فرم تزریقی گانسیکلوویر ویال ۵۰۰ میلی گرمی در بازار دارویی ایران موجود است. همچنین ژل چشمی ۰٫۱۵ درصد هم موجود است.

نحوه تجویز

پودر داخل 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 درصد انجام شود. در مرکز پیوند بیمارستان امام خمینی تهران در صورتی که بیمار محدودیت حجم ندارد پیشنهاد می شود محلول فوق با ۵۰۰ میلی لیتر سرم نرمال سالین یا دکستروز ۵ درصد رقیق شود و به این ترتیب غلظت محلول حاصل ۱ mg/ml خواهد بود و محاسبه ی دوز مورد نیاز بیمار راحت است. این محلول در صورتی که در شرایط آسپتیک رقیق شده باشد، در یخچال (دمای ۸-۲ درجه سانتیگراد) تا ۵-۴ روز قابل نگهداری است. در صورت تمایل به نگهداری محلول گانسیکلوویر از سرم نرمال سالین به جای دکستروز ۵ درصد برای رقیق سازی استفاده شود تا احتمال آلودگی میکروبی طی دوران نگهداری کمتر باشد.

وال گانسیکلوویر

جایگاه مصرف و دوز دارو

وال گانسیکلوویر پیش داروی خوراکی گانسیکلوویر است که از دستگاه گوارش جذب می شود و به فرم فعال خود تبدیل می شود. جهت پیشگیری از عفونت سایتومگالوویروس در بیمارانی که تحمل رژیم خوراکی دارند، کاربرد دارد. همچنین در درمان عفونت سایتومگالوویروس به مدت حداقل ۲ تا ۳ هفته استفاده می شود. دوزینگ آن بر اساس کلیرانس کراتینین و BSA بیمار است. جهت جزئیات پروفیلاکسی و درمان سایتومگالوویروس به فصل ۴، الگوریتم های شماره ۱۷ و ۱۸ مراجعه شود. اگرچه این دارو برای پیوند کبد کودکان، تاییده FDA را ندارد ولی بر اساس مطالعات در کودکان بالاتر از ۴ ماه می توان از این دارو استفاده کرد.

اشکال دارویی

قرص های ۴۵۰ میلی گرمی وال گانسیکلوویر در بازار دارویی ایران موجود هستند. پودر برای تهیه سوسپانسیون با غلظت ۵۰ mg/ml نیز گهگاه در بازار دارویی ایران موجود است.

نحوه تجویز

وال گانسیکلوویر بهتر است همراه غذا مصرف شود. قرص های این دارو نباید شکسته یا خرد شوند.

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 می کند. این داروها در بیمارانی که هموگلوبین کمتر از ۸ g/dl یا پلاکت کمتر از ۲۵۰۰۰ یا ANC کمتر از ۵۰۰ سلول در میکرولیتر دارند، منع مصرف دارند. در صورت بروز نوتروپنی شدید در طی درمان با این دارو می توان از G-CSF استفاده نمود.
- نارسایی حاد کلیه: هیدراتاسیون کافی برای بیمار صورت گیرد و در کنار سایر داروهای نفروتوکسیک با احتیاط مصرف گردد.

تداخلات دارویی (وال) گانسیکلوویر

- ایمی پنم: (وال) گانسیکلوویر سبب افزایش عوارض جانبی ایمی پنم به ویژه تشنج، می شود. 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 تشدید عوارض جانبی می شوند.
- سیکلوسپورین: (وال) گانسیکلوویر ممکن است اثرات نفروتوکسیک سیکلوسپورین را افزایش دهد.

آسیکلوویر

جایگاه مصرف و دوز دارو

کاربرد آسیکلوویر پیشگیری از ویروس هرپس سیمپلکس و واریسلا زوستر بعد از پیوند و یا بعد از مصرف تایموگلوبولین یا ریتوکسیمب / بورتزومیب در بیمارانی که پروفیلاکسی با (وال) گانسیکلوویر برای سایتومگالوویروس دریافت نمی کنند، می باشد. برای پیشگیری در کودکان بالای ۲ سال، ۲۰۰ میلی گرم ۳ تا ۵ بار در روز و در کودکان زیر ۲ سال، ۵ mg/kg هر ۸ ساعت به صورت وریدی استفاده شده و حداقل به مدت ۱ ماه ادامه می یابد. دوز مصرفی و طول مدت درمان برای ویروس هرپس سیمپلکس و واریسلا زوستر، برحسب شدت بیماری متفاوت است. برای اطلاعات تفصیلی به فصل ۴، الگوریتم های شماره ۲۱، ۲۲ و ۲۳ مراجعه شود.

اشکال دارویی

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. به منظور پیشگیری از عوارض کلیوی دارو قبل از تزریق دارو 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 نشسته نکند. فرم تزریقی قابلیت تزریق زیرجلدی یا عضلانی را ندارد.

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 یا کلیوی 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 تایموگلوبولین یا ریتوکسیمب / بورتزومیب در بیمارانی که پروفیلاکسی با (وال) گانسیکلوویر برای سایتومگالوویروس دریافت نمی کنند، استفاده می شود. دوز دارو برای پیشگیری در کودکان کمتر از ۴۰ کیلوگرم، ۲۵۰ میلی گرم دو بار در روز و برای کودکان بیشتر از ۴۰ کیلوگرم،

۲۵۰ میلی گرم دو بار در روز استو حداقل به مدت ۱ ماه ادامه یابد. دوز مصرفی و طول مدت درمان برای ویروس هرپس سیمپلکس و واریسلا زوستر، برحسب شدت بیماری متفاوت است. برای اطلاعات تفصیلی به فصل ۴، الگوریتم های شماره ۲۱، ۲۲ و ۲۳ مراجعه شود.

اشکال دارویی

قرص های ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرمی موجود است.

نحوه تجویز

جهت کاهش عوارض گوارشی، می توان 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 می شود. ریسک فاکتورهای این عارضه برای آسیکلوویر در کودکان دوزهای بالا، سن بیشتر از ۸ سال، وزن بیشتر از ۲۰ کیلوگرم، BMI بیشتر از 19 kg/m^2 و مصرف همزمان با سفتریاکسون، دریافت کانتراست گادولینیوم است. جهت پیشگیری از عوارض کلیوی باید بیمار به همراه دارو آب کافی مصرف کند و قبل از تجویز تزریقی هیدارتاسیون کافی صورت گیرد. همچنین رقیق سازی کافی و کاهش سرعت انفوزیون فرم وریدی آسیکلوویر ضروری است.

• نوروتوکسیسیته: شامل طیف وسیعی از اختلالات نوروسایکیاتریک مثل گیجی، پرخاشگری، خواب آلودگی، هالوسیناسیون، ترمور، آتاکسی و تشنج می باشد. 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 شود 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 می دهد و بایستی از مصرف همزمان آن ها مگر در موارد خاص، خودداری کرد.

فلوکونازول

جایگاه مصرف و دوز دارو

جهت پیشگیری از کاندیدا در بیماران با ریسک فاکتور های عفونت کاندیدایی با دوز $6-3 \text{ mg/kg}$ روزانه به مدت ۲ تا ۴ هفته و یا تا زمان رفع ریسک فاکتورها، کاربرد دارد. این دارو با دوز 12 mg/kg به صورت یکبار در روز برای درمان عفونت کاندیدایی کاربرد دارد. جهت اطلاع از جزئیات پیشگیری و درمان عفونت های کاندیدایی به فصل ۴، الگوریتم های شماره ۲۷ و ۲۸ مراجعه شود.

فلوکونازول در تمامی سنین قابلیت استفاده را دارد.

اشکال دارویی

کپسول و قرص خوراکی ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی گرمی فلوکونازول و ویال های تزریقی ۲ mg/ml در حجم های 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.

موارد منع مصرف و احتیاطات مصرف

در بیماران دارای نارسایی کلیه بایستی تنظیم دوز شود و در نارسایی کبد بایستی با احتیاط مصرف شود (مراجعه به جدول شماره ۲۰).

عوارض جانبی

- عوارض گوارشی: تهوع و استفراغ، دل درد و اسهال
- 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 می شود هایپوکالمی و هایپومگنیزمی بیمار اصلاح شود و مصرف همزمان 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 می شوند تداخل دارد. مصرف همزمان با برخی داروها ممنوع است ولی اغلب داروها با پایش عوارض و کاهش دوز قابلیت تجویز دارند.
- با شروع فلوکونازول و تا یک هفته پس از قطع آن، سطح خونی داروهای ایمونوساپرسیو مثل CNI به ویژه تاکرولیموس و مهارکننده های mTOR 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 می شود و نیاز به کاهش دوز وارفارین و افزایش تواتر چک INR است.

- فلوکونازول سبب کاهش اثربخشی کلوییدوگرل می شود.

- مصرف فلوکونازول با داروهای افزایش دهنده فاصله QT سبب افزایش ریسک آریتمی می شود. مصرف همزمان با اریترومايسين، دومپريدون، وریکونازول، پموزاید و کینیدین ممنوع است. مصرف برخی داروها مثل سیتالوپرام، آلپرازولام، متادون، لوفلوکسازین، 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

این دارو جهت درمان و پیشگیری از عفونت آسپرژیلوس مهاجم در بیماران با ریسک فاکتورهای عفونت آسپرژیلوس کاربرد دارد. دوز مورد استفاده در درمان و پیشگیری به صورت زیر است:

• کودکان ۲ تا >۱۲ سال و ۱۲ تا ۱۴ سال با وزن کمتر از ۵۰ کیلوگرم:

- تزریقی: ۹ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت در روز اول سپس ۸ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت

- خوراکی: ۹ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت

• کودکان ۱۲ تا ۱۴ سال با وزن بیشتر از ۵۰ کیلوگرم و بالای ۱۵ سال:

- تزریقی: ۶ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت در روز اول سپس ۴ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت

- خوراکی: ۲۰۰-۳۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت یا ۳-۴ mg/kg/dose هر ۱۲ ساعت.

جهت اطلاع از جزئیات پیشگیری و درمان عفونت های آسپرژیلوس به فصل ۴، الگوریتم های شماره ۲۷ و ۲۹ مراجعه شود.

سطح خونی

نمونه خونی تراف، نیم ساعت قبل از تجویز دارو جهت تنظیم دوز زیر نظر سرویس فارماکوتراپی، تا دستیابی به سطح هدف بین ۲ تا ۶ µg/ml 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 رخ می دهد.

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 می شود. در صورت گاوژ دارو، یک ساعت قبل و دو ساعت بعد گاوژ دارو، نباید تغذیه با استفاده از تیوب صورت گیرد.

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 مجدداً رقیق شود (حجم نهایی حداقل ۴۰ سی سی) تا محلول نهایی غلظت زیر ۵ mg/ml داشته باشد. انفوزیون دارو بایستی طی ۱ تا ۳ ساعت (حداکثر سرعت انفوزیون ۳ mg/kg در ساعت) صورت گیرد. همزمان با انفوزیون وریکونازول، نباید داروهای دیگر از همان لاین انفوزیون شوند.

موارد منع مصرف و احتیاطات

استفاده از این دارو در نارسایی کبدی با احتیاط باید صورت گیرد و فرم تزریقی در نارسایی کلیه نیازمند تعدیل دوز است (مراجعه به جدول شماره ۲۱). مصرف همزمان با برخی داروها ممنوع است که در قسمت تداخلات ذکر شده اند.

عوارض جانبی

- اختلالات بینایی: شامل تاری دید، تغییر در درک رنگ و فتوفوبیا می باشد. شروع عارضه سریع است و ممکن است طی چند روز از شروع دارو بروز کند. با غلظت های خونی بالا از دارو در ارتباط است و طی ۲۴ ساعت تا ۲ هفته پس از قطع دارو، بر طرف می شود.
- 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 می شود هایپوکالمی و هایپومگنیزیمی بیمار اصلاح شود و مصرف همزمان 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 می شود که به صورت همزمان کورتیکواستروئید دریافت می کنند. پایش علائم در بیماران با خطر بالا، پیشنهاد می شود.

تداخلات دارویی

- وریکونازول از مهارکننده های قوی آنزیم CYP3A4 و CYP2C9 است و با داروهایی که توسط این آنزیم ها متابولیزه می شوند تداخل دارد. مصرف همزمان با برخی داروها مثل آلپرازولام، اپریتانت، آلکالوئیدهای ارگوت، سیمواستاتین، اپلرنون، 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، ترجیحاً مهار کننده های mTOR (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 مهار کننده های mTOR لازم است.
- وریکونازول سبب کاهش متابولیت فعال و در نتیجه کاهش اثربخشی تیکاگرلور می شود و مصرف همزمان آن ها ممنوع است.
- مصرف وریکونازول با داروهای افزایش دهنده فاصله QT سبب افزایش ریسک آریتمی می شود. مصرف همزمان با اریترومايسين، دومپریدون، پیموزاید، آمیودارون و کینیدین ممنوع است. مصرف برخی داروها مثل سیتالوپرام، متادون، لوفلوکسازین، داروهای آنتی آریتمی کلاس ۱ آ و ۳ و آنتی سایکوتیک ها باید با مانیتور و کاهش دوز این داروها باشد.
- وریکونازول توسط آنزیم های CYP3A4 و CYP2C19 متابولیزه می شود و با داروهایی که این آنزیم را تحت تاثیر قرار می دهند، تداخل دارد. مصرف همزمان با ریفامپین، کاربامازپین و هوفاریقون ممنوع است. در صورت مصرف فنی توئین دوز وریکونازول باید افزایش یابد.

پوساکونازول

جایگاه مصرف و دوز دارو

در درمان عفونت آسپرژیلوس و موکورمایکوزیس و برخی درگیری های کاندیدیایی مقاوم کاربرد دارد. در پروفیلاکسی از عفونت آسپرژیلوس و کاندیدا در بیماران با ریسک بالا نیز در کودکان بالای دو سال تاییدیه دارد که با توجه به هزینه و دسترسی دارو در ایران انتخاب مناسبی نمی باشد. دوز دارو برحسب شکل دارویی و نوع بیماری متفاوت است.

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 مکمل های غذایی مایع یا 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 نگردیده و در آب حل نشوند و همراه غذا استفاده شوند.

فرم 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 سالی، نرمال سالی، دکستروز ۵ درصد، دکستروز/سالی، دکستروز/هاف سالی 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 بیکربنات 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 وینیلیدین 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 لوواستاتین (به علت افزایش غلظت استاتین) ممنوع است و بهتر است استفاده از دیگر استاتین ها همانند رزوواستاتین 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 می شود.
- 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 کمتر از $50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 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 این 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، هایپومیزمی و هایپوکلسمی: اختلالات الکترولیتی بایستی قبل از شروع دارو اصلاح شوند.

تداخلات دارویی

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

آمفوتریسین بی

جایگاه مصرف و دوز دارو

برای درمان موکور مایکوزیس، کریتو کوکوس، آسپرژیلوس مهاجم و برخی از موارد کانیدیازیس مهاجم آمفوتریسین بی لیپوزومال با دوز ۳-۵ mg/ml روزانه وریدی و یا آمفوتریسین بی دئوکسی کولات با دوز ۱-۱,۵ mg/kg روزانه وریدی کاربرد دارد. برای اطلاعات تفصیلی به فصل ۴ الگوریتم های شماره ۲۷، ۲۸ و ۲۹ و برای مقایسه آمفوتریسین دئوکسی کولات و بی لیپوزومال به جداول شماره ۲۱ و ۲۲ مراجعه شود.

اشکال دارویی

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

نحوه تجویز دارو

رقیق سازی در سرم دکستروز ۵ درصد انجام شود. حداقل حجم برای رقیق سازی هر ویال آمفوتریسین بی لیپوزومال 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.

عوارض جانبی

- عوارض حین تزریق: به صورت تهوع، استفراغ و لرز بروز می کند که با فرم دئوکسی کولات بیشتر است. برای پیشگیری از بروز عوارض حین تزریق ۶۰-۳۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون به ویژه در سه دوز اول دارو، می توان از یکی از موارد زیر استفاده کرد:

ایبوبروفن ± دیفن هیدرامین

استامینوفن + دیفن هیدرامین

هیدروکورتیزون

در صورتی که در حین تزریق، لرز شدید بروز کرد می توان جهت کنترل عارضه، پتدین (در صورت نرمال بودن شرایط کلیوی و 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 ۰,۱ mg/ml و انفوزیون در طی حداقل ۴ ساعت پیشنهاد می شوند.

• سمیت کلیوی: جهت کاهش ریسک سمیت کلیوی، هیدریشن بیمار و عدم تجویز همزمان سایر داروهای نفروتوکسیک تا حد امکان توصیه می شود. آمفوتریسین بی لیپوزومال در مقایسه با دئوکسی کولات دارای سمیت کلیوی کمتری می باشد.

• اختلالات الکترولیتی: در طی دوره درمان الکترولیت ها پایش شوند و ترجیحاً منیزیم سرمی حدود ۲,۵ mg/dL و پتاسیم سرمی بیشتر از ۴ mEq/L حفظ شود. اختلالات الکترولیتی با فرم لیپوزومال کمتر از فرم دئوکسی کولات گزارش شده است.

• 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 می کند و بهتر است جز در موارد ضروری همزمان مصرف نشوند. در صورت مصرف همزمان بیماران باید از نظر کلیوی مانیتور شوند.

• (وال) گان سیکلوویر: مصرف همزمان سمیت کلیوی دارو را افزایش می دهد و بیماران باید از نظر کلیوی مانیتور شوند.

• کورتیکواستروئیدهای سیستمیک: اثرات هایپوکالمیک دارو را افزایش می دهند و نیاز به مانیتور الکترولیت ها در مصرف همزمان وجود دارد.

کسپوفانژین

جایگاه مصرف و دوز دارو

برای پیشگیری از عفونت آسپرژیلوس پس از پیوند در بیمارانی که ریسک فاکتورهای ابتلا به این عفونت را دارند، برای درمان آسپرژیلوس مهاجم به صورت ترکیبی با آزول ها یا آمفوتریسین و همچنین در درمان برخی از موارد کاندیدیازیس در کودکان بالای ۳ ماه کاربرد دارد. دوز بارگیری این دارو در کودکان 70 mg/m^2 (ماکزیمم 70 میلی گرم) در روز اول و دوز نگهدارنده 50 mg/m^2 (ماکزیمم 70 میلی گرم) در روزهای بعد می باشد. برای اطلاعات تفصیلی به فصل ۴ الگوریتم های ۲۷، ۲۸ و ۲۹ مراجعه شود.

اشکال دارویی

ویال ۵۰ و ۷۰ میلی گرمی در ایران موجود است.

نحوه تجویز دارو

ویال های باز نشده در یخچال (دمای ۲ تا ۸ درجه) نگهداری شوند. رقیق سازی در سرم های حاوی دکستروز ممنوع است. حداقل حجم برای رقیق سازی هر ویال ۵۰ میلی گرمی ۱۰۰ سی سی (حداکثر غلظت نهایی ۰,۵ mg/ml) است. بعد از اضافه کردن آب مقطر (reconstitution) حداکثر تا ۱ ساعت در دمای کمتر از ۲۵ درجه سانتی گراد پایدار است. ویال های رقیق شده در سرم به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق و به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۲ تا ۸ درجه پایدار هستند. زمان انفوزیون برای دوز ۵۰ میلی گرم در حدود یک ساعت در نظر گرفته شود.

عوارض جانبی

• سمیت کبدی: گزارشاتی از افزایش آنزیم های کبدی و نارسایی کبد با این دارو وجود دارد. پایش عملکرد کبد توصیه می شود.

تداخلات دارویی

• سیکلوسپورین باعث افزایش غلظت خونی کسپوفانترین می گردد و ممکن است بیمار عوارض ناشی از کسپوفانترین نظیر هپاتوکسیستیه را نشان دهد.

• ریفامپین باعث افزایش متابولیسم و کاهش غلظت خونی کسپوفانترین می گردد. کودکان دریافت کننده ریفامپین باید کسپوفانترین را با دوز 70 mg/m^2 روزانه (با ماکزیمم دوز ۷۰ میلی گرم روزانه) دریافت کنند.

فصل نهم: نحوه تجویز فرآورده های جامد خوراکی و تهیه سوسپانسیون های موقتی

اغلب داروهای ایمونوساپرسیو و برخی از داروهای دیگر پس از پیوند جز داروهای پرخطر محسوب می شوند 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 می شود و در ادامه نحوه تجویز فرآورده های جامد خوراکی و جزئیات تهیه سوسپانسیون های موقتی بررسی خواهند شد.

داروهای پرخطر و ملاحظات مربوط به آن ها

طبق تعریف انستیتو ملی بهداشت و سلامت شغلی (NIOSH108) آمریکا، داروهای پرخطر دارای یک یا چند مورد از ویژگی های سرطان زایی، تراژوژنیسته یا ایجاد سایر مشکلات رشد، سمیت تولید مثل، 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 می شود. داروهای پرخطر مختلف برحسب ویژگی های خود به سه گروه تقسیم می شوند:

گروه ۱: داروهای آنتی نئوپلاستیک هستند که از این دسته داروهای اورلیموس و بورترومیب 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 (وال) گانسیکلوویر جزء این گروه هستند.

گروه ۳: شامل داروهایی هستند که خطر نا باروری برای مردان و زنان سنین باروری، و خطر برای زنان باردار یا شیرده دارند و در دسته بندی گروه ۱ و ۲ قرار نمی گیرند. 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 ۴۲ به طور مختصر به ملاحظاتی که باید مدنظر قرار گیرد، اشاره شده است (۲۵).

جدول شماره ۴۲- ملاحظات کار با داروهای پرخطر (۲۵)

| شکل دارویی | نوع فعالیت | دو دستکش شیمی درمانی (نیتریل) | گان | محافظ چشم و صورت (عینک یا شیلد) | محافظ تنفسی (ماسک) | کابینت یا هود دارای تهویه |
|-----------------------------------|---|-------------------------------|-----|--|--|---------------------------|
| قرص یا کپسول سالم | تجویز داروی دست نخورده و سالم | - | - | √ (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 هود یا کابینت 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 هود یا کابینت 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 هود یا کابینت دارای تهویه) | √ |
| | تجویز سرنگ آماده | √ | √ | √ (فقط در صورت وجود احتمال پاشیده شدن مایع) | - | - |

نحوه تجویز فرآورده های جامد خوراکی و تهیه سوسپانسیون های موقتی

اغلب نوزادان و کودکان کمتر از ۵ سال قادر به بلع یک شکل دارویی جامد (مثلاً قرص، کپسول) نیستند. از سوی دیگر یک شکل دارویی جامد حاوی مقدار ثابتی از ماده موثره دارویی است (مثلاً ۲۵۰ میلی گرم)، که استفاده از این اشکال را در کودکان غیرعملی می کند، زیرا در کودکان دوز مورد نیاز اغلب بر اساس وزن بدن (مثلاً mg/kg) یا سطح بدن (mg/m²) متفاوت است. بنابراین، اشکال دارویی مایع، به جای اشکال جامد، برای تجویز خوراکی در کودکان ترجیح داده می شوند. برخی از فرآورده های دارویی مایع به صورت تجاری برای استفاده در جمعیت کودکان موجود نیستند. با توجه به اهمیت تجویز دقیق داروها برای پیشگیری از عوارض پس از پیوند نظیر ریجکشن و انواع عفونت ها، به کارگیری روش هایی برای دارو رسانی مناسب و افزایش پذیرش بیمار ضروری به نظر می رسد. یکی از این روش ها، تهیه فرآورده های موقتی مایع از اشکال دارویی جامد موجود در بازار دارویی است. برای تهیه فرآورده های موقتی معمولاً از یک پایه سوسپانسیون کننده و یک شربت شیرین کننده استفاده می شود. پایه های سوسپانسیون کننده و شربت شیرین کننده در حال حاضر به صورت تجاری در ایران در دسترس نمی باشند ولی فرآورده های مشابه با این دو، توسط گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه شده و در آینده نزدیک در دسترس بیمارستان ها و داروخانه های خاص قرار خواهد گرفت.

تاکرولیموس



● توجه شود که تاکرولیموس جزو داروهای پرخطر می باشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۴۲ رعایت گردد.

امکان باز کردن کپسول و انحلال آن در آب: در صورتی که بیمار توان بلع کپسول را نداشته باشد یا از طریق لوله گاوژ شود، می توان کپسول تاکرولیموس را باز نموده و بعد از تهیه ی سوسپانسیون آن با یک میلی لیتر آب، دارو را تجویز یا گاوژ کرد. همچنین می توان کپسول را باز کرد و پودر دارو را با به صورت مستقیم یا بعد از سوسپانسیون کردن در یک میلی لیتر آب 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.

تهیه فرآورده موقت به شکل سوسپانسیون: برای تهیه سوسپانسیون با غلظت ۱ mg/ml به صورت زیر عمل شود:

- محتوای ۳۰ کپسول ۱ میلی گرمی سریع رهش تاکرولیموس داخل یک ظرف کهربایی پلاستیکی تخلیه شود.
- ۵ میلی لیتر آب استریل به پودر داخل ظرف اضافه شود تا کاملاً پخش و خیس شوند.
- با نسبت ۱:۱ از پایه سوسپانسیون کننده و شربت شیرین کننده به عنوان حامل تا رسیدن به حجم ۳۰ میلی لیتر به ظرف کهربایی اضافه شود.

نکات:

● سوسپانسیون تهیه شده به مدت ۴ ماه در دمای اتاق قابل نگه داری است.

● قبل از هر بار استفاده به خوبی تکان داده شود.

مایکوفنولات موفتیل



• توجه شود که مایکوفنولات موفتیل جزو داروهای پرخطر می باشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۴۲ رعایت گردد.

امکان انحلال قرص در آب: در صورت نیاز می توان قرص مایکوفنولات موفتیل (ولی نه مایکوفنولات سدیم) را بدون کوبیدن داخل ظرف حاوی آب یا سرنگ انداخته و پس از باز شدن قرص، مقدار مورد نیاز میل یا گواژ گردد. پس از آن مجدداً همان مقدار آب به منظور حل کردن باقی مانده احتمالی دارو به ظرف اضافه شود و مجدداً میل یا گواژ گردد.

تهیه فرآورده موقت به شکل سوسپانسیون: برای تهیه سوسپانسیون با غلظت ۵۰ mg/ml به صورت زیر عمل شود:

• ۳۰ عدد قرص مایکوفنولات موفتیل ۵۰۰ میلی گرمی کاملاً در داخل هاون زیر هود دارای تهویه یا با پوشیدن دستکش، گان، عینک و ماسک کوبیده شود.

• به پودر ایجاد شده ۷٫۵ میلی لیتر پایه سوسپانسیون کننده اضافه شود و به خوبی مخلوط شود تا یک خمیر یک دست ایجاد شود.

• همزمان با بهم زدن خمیر، ۱۵ میلی لیتر شربت غلیظ آلبالو کم کم اضافه شود.

• ترکیب ایجاد شده به یک ظرف کهربایی مدرج منتقل شود و هاون و دسته هاون چند مرتبه با مقادیر اندکی شربت غلیظ آلبالو شسته شود و به ظرف کهربایی اضافه شود.

• شربت غلیظ آلبالو برای رسیدن به حجم نهایی ۳۰ میلی لیتر به ظرف کهربایی اضافه شود.

نکات:

• سوسپانسیون تهیه شده به مدت ۲۱۰ روز در یخچال (۲ تا ۸ درجه سانتیگراد) و ۲۸ روز در دمای اتاق قابل نگه داری است.

• قبل از هر بار استفاده به خوبی تکان داده شود.

اورلیموس



• توجه شود که اورلیموس جزو داروهای پرخطر می باشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۴۲ رعایت گردد.

امکان انحلال قرص در آب: به یک ظرف یا سرنگ محتوی قرص اورلیموس، مقداری آب (مثلاً ۳۰ میلی لیتر) اضافه شود. پس از اینکه قرص به طور کامل در آب باز شد، ظرف محتوی دارو و آب به سرعت تکان داده شود و سوسپانسیون تهیه شده بلافاصله میل یا گواژ گردد. پس از آن مجدداً همان مقدار آب به منظور حل کردن باقی مانده احتمالی دارو به ظرف اضافه شود و میل یا گواژ گردد.

• استفاده از دستکش جهت عدم تماس مستقیم دست با قرص های اورلیموس توصیه می شود.

پردنیزولون



امکان انحلال قرص در آب: در صورت نیاز می توان به یک ظرف محتوی قرص پردنیزولون مقداری آب اضافه کرد و پس اینکه قرص به طور کامل در آب باز شد، ظرف محتوی دارو و آب به سرعت تکان داده شود و سوسپانسیون تهیه شده بلافاصله میل یا گاوآژ شود. پس از آن مجدداً همان مقدار آب به منظور حل کردن باقی مانده احتمالی دارو به ظرف اضافه شود و میل یا گاوآژ گردد. همچنین می توان قرص پردنیزولون را خرد کرد و پودر حاصل شده را به ماست، عسل، مربا یا غذای نرم اضافه کرد و میل یا گاوآژ گردد.

تهیه فرآورده موقت به شکل سوسپانسیون: برای تهیه سوسپانسیون با غلظت 5 mg/ml به صورت زیر عمل شود:

- از نسبت ۱:۱ از پایه سوسپانسیون کننده و شربت شیرین کننده به عنوان حامل استفاده شود.
- ۱۰ عدد قرص پردنیزولون ۵۰ میلی گرمی کاملاً در داخل هاون کوبیده شود.
- به پودر ایجاد شده مقادیر مشخصی از حامل سوسپانسیون کننده اضافه شود و به خوبی مخلوط شود تا یک خمیر یک دست ایجاد شود.
- همزمان با بهم زدن خمیر، مقدار تقریبی از حامل سوسپانسیون کننده کم کم اضافه شود.
- ترکیب ایجاد شده به یک ظرف کهربایی مدرج منتقل شود و هاون و دسته هاون چندین مرتبه با مقدار کمی حامل شسته شود و به ظرف کهربایی اضافه شود.
- حامل سوسپانسیون کننده برای رسیدن به حجم نهایی ۱۰۰ میلی لیتر به ظرف کهربایی اضافه شود.

نکات:

- سوسپانسیون تهیه شده به مدت ۹۰ روز در دمای اتاق قابل نگه داری است.
- قبل از هر بار استفاده به خوبی تکان داده شود.

آزاتیوپرین



• توجه شود که آزاتیوپرین جزو داروهای پرخطر می باشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۴۲ رعایت گردد.

امکان انحلال قرص در آب: در صورت نیاز می توان قرص را داخل ظرف حاوی آب انداخته و پس از باز شدن قرص، مقدار مورد نیاز میل یا گاوآژ گردد. پس از آن مجدداً همان مقدار آب به منظور حل کردن باقی مانده احتمالی دارو به ظرف اضافه شود و میل یا گاوآژ گردد.

تهیه فرآورده موقت به شکل سوسپانسیون: برای تهیه سوسپانسیون با غلظت 5۰ mg/ml به صورت زیر عمل شود:

- از نسبت ۱:۱ از پایه سوسپانسیون کننده و شربت شیرین کننده به عنوان حامل استفاده شود.

• ۱۲۰ عدد قرص آزاتیوپرین ۵۰ میلی گرمی کاملاً در داخل هاون زیر هود دارای تهویه یا با پوشیدن دستکش، گان، عینک و ماسک کوبیده شود.

- به پودر ایجاد شده ۴۰ میلی لیتر از حامل سوسپانسیون کننده اضافه شود و به خوبی مخلوط شود تا یک خمیر یک دست ایجاد شود.
- همزمان با بهم زدن خمیر، مقدار تقریبی از حامل سوسپانسیون کننده کم کم اضافه شود.
- ترکیب حاصل به یک بطری مدرج منتقل شود و هاون و دسته هاون چندین مرتبه با حامل شسته شود و به بطری اضافه شود.
- حامل سوسپانسیون کننده برای رسیدن به حجم نهایی ۱۲۰ میلی لیتر به بطری اضافه شود.

نکات:

- سوسپانسیون تهیه شده به مدت ۶۰ روز در یخچال (۲ تا ۸ درجه سانتیگراد) و به دور از نور قابل نگه داری است.
- قبل از هر بار استفاده به خوبی تکان داده شود.

فلوکونازول



• توجه شود که فلوکونازول جزو داروهای پرخطر می باشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۴۲ رعایت گردد.

امکان باز کردن کپسول و انحلال آن در آب: در صورت نیاز می توان کپسول های فلوکونازول را باز و در مقداری آب حل کرده و یا قرص های آن در مقداری آب حل کرد و میل یا گاوآژ گردد. پس از آن مجدداً همان مقدار آب به منظور حل کردن باقی مانده احتمالی دارو به ظرف اضافه شود و میل یا گاوآژ گردد.

تهیه فرآورده موقت به شکل سوسپانسیون: برای تهیه سوسپانسیون با غلظت ۱ mg/ml به صورت زیر عمل شود:

- ۵ عدد کپسول فلوکونازول ۱۰۰ میلی گرمی داخل یک ظرف تخلیه و به این پودر مقداری آب دیونیزه اضافه و به خوبی هم زده شود.
- سوسپانسیون تهیه شده به ظرف مدرج منتقل شود و برای رسیدن به حجم ۵۰۰ میلی لیتر به آن آب دیونیزه اضافه شود.

نکات:

- سوسپانسیون تهیه شده به مدت ۱۵ روز در دمای اتاق یا یخچال (۲ تا ۸ درجه سانتیگراد) قابل نگه داری است.
- قبل از هر بار استفاده به خوبی تکان داده شود.

وریکونازول



• توجه شود که وریکونازول جزو داروهای پرخطر می باشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۴۲ رعایت گردد.

امکان انحلال قرص در آب: در صورت نیاز قرص های آن را کوبید و در مقداری آب حل و میل یا گاوآژ گردد. پس از آن مجدداً همان مقدار آب به منظور حل کردن باقی مانده احتمالی دارو به ظرف اضافه شود و میل یا گاوآژ گردد.

تهیه فرآورده موقت به شکل سوسپانسیون: برای تهیه سوسپانسیون با غلظت ۴۰ mg/ml به صورت زیر عمل شود:

- از نسبت ۱:۱ از پایه سوسپانسیون کننده و شربت شیرین کننده به عنوان حامل استفاده شود.
 - ۲۴ عدد قرص ۲۰۰ میلی گرمی وریکونازول در داخل هاون زیر هود دارای تهویه یا با پوشیدن دستکش، گان، عینک و ماسک به خوبی کوبیده شود.
 - به پودر ایجاد شده مقادیر مشخصی از حامل سوسپانسیون کننده اضافه شود و به خوبی مخلوط شود تا یک خمیر یک دست ایجاد شود.
 - همزمان با بهم زدن خمیر، مقداری از حامل سوسپانسیون کننده کم کم اضافه شود.
 - ترکیب حاصل به یک ظرف کهربایی مدرج منتقل شود و هاون چندین مرتبه با حامل شسته شود و به ظرف کهربایی اضافه شود.
 - حامل سوسپانسیون کننده برای رسیدن به حجم نهایی ۱۲۰ میلی لیتر به ظرف کهربایی اضافه شود.
- نکات:

- سوسپانسیون تهیه شده به مدت ۳۰ روز در یخچال (۲ تا ۸ درجه سانتیگراد) یا در دمای اتاق قابل نگه داری است.
- قبل از هر بار استفاده به خوبی تکان داده شود.



امکان انحلال قرص در آب: قرص آسیکلوویر به یک لیوان آب (حداقل ۵۰ میلی لیتر) اضافه شود تا کاملاً باز و حل شود. پس از اینکه قرص به طور کامل در آب باز شد، ظرف محتوی دارو و آب به سرعت تکان داده شود و بلافاصله میل یا گاوآژ شود. پس از آن مجدداً همان مقدار آب به منظور حل کردن باقی مانده احتمالی دارو به ظرف اضافه شود و میل یا گاوآژ گردد.



امکان انحلال قرص در آب: در صورت نیاز می توان قرص های وال آسیکلوویر را خرد کرد و با آب یا آبمیوه به صورت خوراکی یا گاوآژ استفاده کرد. به علت تلخی دارو، در مصرف خوراکی ترجیحاً از آبمیوه استفاده شود. پس از آن مجدداً همان مقدار آب یا آبمیوه به منظور حل کردن باقی مانده احتمالی دارو به ظرف اضافه شود و میل یا گاوآژ گردد.

تهیه فرآورده موقت به شکل سوسپانسیون: برای تهیه سوسپانسیون با غلظت ۵۰ mg/ml به صورت زیر عمل شود:

- ۱۸ عدد قرص وال آسیکلوویر ۵۰۰ میلی گرمی کاملاً در داخل هاون کوبیده شود.
- به پودر ایجاد شده ۴۰ میلی لیتر پایه سوسپانسیون کننده کم کم اضافه شود و به خوبی مخلوط شود تا یک خمیر یک دست ایجاد شود.
- خمیر ایجاد شده به یک ظرف کهربایی مدرج منتقل شود و هاون پنج مرتبه با ۱۰ میلی لیتر از پایه سوسپانسیون کننده شسته شود و به ظرف کهربایی اضافه شود.
- شربت شیرین کننده برای رسیدن به حجم نهایی ۱۸۰ میلی لیتر به ظرف کهربایی اضافه شود.

نکات:

- سوسپانسیون تهیه شده به مدت ۲۱ روز در یخچال (۲ تا ۸ درجه سانتیگراد) قابل نگه داری است.
- قبل از هر بار استفاده به خوبی تکان داده شود.



• توجه شود که وال گانسیکلوویر جزو داروهای پرخطر می باشد و باید در تهیه و تجویز دارو نکات جدول شماره ۴۲ رعایت گردد.

امکان انحلال قرص در آب: در صورت نیاز می توان قرص را داخل ظرف حاوی آب انداخته و پس از باز شدن قرص، مقدار مورد نیاز میل یا گاوآژ گردد. پس از آن مجدداً همان مقدار آب به منظور حل کردن باقی مانده احتمالی دارو به ظرف اضافه شود و میل یا گاوآژ گردد.

تهیه فرآورده موقت به شکل سوسپانسیون: برای تهیه سوسپانسیون با غلظت ۶۰ mg/ml به صورت زیر عمل شود:

- از نسبت ۱:۱ از پایه سوسپانسیون کننده و شربت شیرین کننده به عنوان حامل استفاده شود.
- ۱۶ عدد قرص وال گانسیکلوویر ۴۵۰ میلی گرمی کاملاً در داخل هاون زیر هود دارای تهویه یا با پوشیدن دستکش، گان، عینک و ماسک به خوبی کوبیده شود.
- به پودر ایجاد شده حدود ۱۰ میلی لیتر از حامل سوسپانسیون کننده اضافه شود و به خوبی مخلوط شود تا یک خمیر یک دست ایجاد شود.
- همزمان با بهم زدن خمیر، مقداری از حامل سوسپانسیون کننده کم کم اضافه شود.
- ترکیب ایجاد شده به یک ظرف کهربایی مدرج منتقل شود و هاون و دسته هاون چندین مرتبه با حامل شسته شود و به ظرف کهربایی اضافه شود.
- حامل سوسپانسیون کننده برای رسیدن به حجم نهایی ۱۲۰ میلی لیتر به ظرف کهربایی اضافه شود.

نکات:

- سوسپانسیون تهیه شده به مدت ۳۵ روز در یخچال (۲ تا ۸ درجه سانتیگراد) است.
- قبل از هر بار استفاده به خوبی تکان داده شود.



امکان باز کردن کپسول و انحلال آن در آب: در صورت نیاز می توان کپسول های اسلتامیویر را باز و با مقداری آب یا مایعات شیرین مخلوط کرده و سپس میل یا گاوآژ گردد. پس از آن مجدداً همان مقدار آب به منظور حل کردن باقی مانده احتمالی دارو به ظرف اضافه شود و میل یا گاوآژ گردد.

تهیه فرآورده موقت به شکل سوسپانسیون: برای تهیه سوسپانسیون با غلظت ۶ mg/ml به صورت زیر عمل شود:

- در یک بطری از جنس شیشه یا پلی اتیلن ترفتالات (مانند بطری آب معدنی) با حجم حداقل ۱۰۰ میلی لیتر مقداری آب (یا حلالی دیگر) ریخته و ۸ عدد کپسول ۷۵ میلی گرمی اسلتامیویر را باز کرده و محتوی آنها به طور کامل به بطری حاوی حلال اضافه شود.
- به مدت ۲ دقیقه به خوبی هم زده شود تا تمامی پودر دارو خیس گردد.
- حلال مورد نظر برای رسیدن به حجم ۱۰۰ میلی لیتر به آرامی به بطری اضافه شود.
- درب بطری محکم بسته شود و به مدت ۳۰ ثانیه به خوبی تکان داده شود، تا ماده موثره کاملاً حل شود.

نکات:

- سوسپانسیون تهیه شده به مدت ۵ روز در دمای اتاق و ۳۵ روز در یخچال (۲ تا ۸ درجه سانتیگراد) قابل نگه داری است.
- قبل از هر بار استفاده به خوبی تکان داده شود.



امکان باز کردن کپسول و یا انحلال قرص در آب: در صورت نیاز می توان قرص اورسودئوکسی کولیک اسید را خرد کرد و یا کپسول های آن را باز کرد و پودر دارو را به ماست، مربا یا غذای نرم اضافه کرد.

تهیه فرآورده موقت به شکل سوسپانسیون: برای تهیه سوسپانسیون با غلظت ۶۰ mg/ml به صورت زیر عمل شود:

- محتوای ۱۲ کپسول ۳۰۰ میلی گرمی داخل هاون تخلیه شود.
- به پودر حاصل مقدار کمی گلیسرین اضافه شود و به خوبی مخلوط شود تا یک خمیر یک دست ایجاد شود.
- همزمان با بهم زدن خمیر، کمتر از ۶۰ میلی لیتر از شربت ساده کم کم اضافه شود.
- ترکیب ایجاد شده به یک بطری مدرج منتقل شود و هاون و دسته هاون چند با مقادیر اندکی شربت ساده شسته شود و به بطری اضافه شود.

- شربت ساده برای رسیدن به حجم نهایی ۶۰ میلی لیتر به بطری مندرج اضافه شود.

نکات:

- سوسپانسیون تهیه شده به مدت ۳۵ روز در یخچال (۲ تا ۸ درجه سانتیگراد) قابل نگه داری است.
- قبل از هر بار استفاده به خوبی تکان داده شود.

فصل دهم: چک لیست آزمایشات پایش و داروهای مصرفی

در این فصل داروهای اصلی مورد استفاده پس از پیوند به صورت کلی جهت دسترسی سریع، در قالب جدول ارائه شده است تا به عنوان چک لیستی از داروهای مختلف مورد نیاز در مقاطع زمانی مختلف بعد از پیوند مورد استفاده قرار گیرد. همچنین تست های مورد نیاز پس از پیوند و تواتر آنها در قالب جداولی در این فصل گنجانده شده است. توجه شود که جهت دستیابی به جزئیات مطالب به فصول کتاب مراجعه شود.

داروهای مورد استفاده پس از پیوند کبد کودکان

پس از انجام پیوند کبد داروهای مختلفی برای پیشگیری از رد پیوند، وقایع ترومبوتیک، بروز زخم گوارشی و عفونت های مختلف فرصت طلب ویروسی، باکتریایی و قارچی مورد نیاز است که همگی در شانس بقا بیمار و بافت پیوندی موثرند. در جدول شماره ۴۳، چک لیست کلی از داروهای اصلی که پس از پیوند برای بیمار باید شروع شود، ارائه شده است.

جدول شماره ۴۳- چک لیست داروهای مورد استفاده پس از پیوند کبد

| نام دارو | دوزینگ | زمان تجویز بعد از پیوند | نکات |
|---|---------------------------|---|---|
| داروهای ایمنوساپرسور | متیل پردنیزولون | • روزهای ۰ تا ۲ | • در موارد که بیمار در زمینه بیمارهای اتوایمیون پیوند شده اند یا دچار هپاتیت اتوایمیون De novo می شوند، استروئید بیمار پس از ماه ششم ادامه خواهد یافت. |
| | پردنیزولون | • شروع با ۱ mg/kg و تپیر طبق پروتکل | • در مواردی که رژیم اینداکشن حاوی بازلیکسیمب باشد، دوزینگ استروئید بیمار متفاوت خواهد بود. |
| | تاکرولیموس | • شروع با دوز ۰,۰۵- mg/kg/dose • ۰,۱، دو بار در روز و سپس تنظیم بر اساس سطح خونی | • در بیمارانی که کاندید دریافت رژیم رنال اسپیرینگ هستند، شروع تاکرولیموس ممکن است تا روز پنجم به تعویق افتد. |
| پیشگیری از عفونت ها با داروهای آنتی میکروبیال | مایکوفنولات موفتیل / سدیم | • از روز ۱ - قطع دارو براساس اندیکاسیون شروع آن و شرایط بیمار | • به صورت روتین در رژیم نگهدارنده وجود ندارد و تنها در بیمارانی که کاندید دریافت رژیم رنال اسپیرینگ هستند یا در زمینه بیمارهای اتوایمیون پیوند شده اند، در نظر گرفته شود. |
| | گانسیکلوویر | • ۵ mg/kg | • برای بیمارانی که از روش pre-emptive جهت پیشگیری از پیوند و خاتمه تا زمان شروع وال گانسیکلوویر (وال) گانسیکلوویر ندارند و تنها در صورت داشتن اندیکاسیون پروفیلاکسی HSV و یا VZV (وال) آسیکلوویر برای آنها حداقل یک ماه در نظر گرفته شود. |
| | وال گانسیکلوویر | • $Dose (mg) = 7 \times BSA \times CrCl$ | • شروع طی روزهای ابتدایی پس از پیوند تا ماه سوم در بیماران با ریسک متوسط و تا ماه ششم در بیماران با ریسک بالا |
| | کوآتریموکسازول | • ۵-۱۰ mg/kg یکبار در روز، هفت روز هفته یا ۲,۵-۵ mg/kg دوبار در روز، دو یا سه روز در هفته | • روز ۱ تا ماه ۶ الی ۱۲ |
| فلوکونازول | • ۶ mg/kg | • روز ۰ تا ماه ۱ | • پروفیلاکسی ضد قارچ فقط برای بیماران دارای ریسک فاکتور عفونت کاندیدا در نظر گرفته شود. • در صورت وجود ریسک فاکتورهایی برای آسپرژیلوس، وریکونازول یا آمفوتریسین یا کسپوفانژین جهت پروفیلاکسی در نظر گرفته شود. |

| | | | | |
|------------------------|----------------------------|---|--|--|
| داروهای گوارشی | پنتوپرازول یا فاموتیدین | • ۱ mg/kg • ۱-۲ mg/kg | روز ۰ تا ماه ۳-۶ | |
| داروهای آنتی ترومبوتیک | هپارین آسپرین | • ۵-۱۰ U/kg/h - ۲۰-۱۰ U/kg/h در بیماران با ریسک بالا) • ۳-۵ mg/kg/day | • روز ۰ تا ۷ (در بیماران با ریسک بالا تا روز ۱۴) • پس از Po شدن بیمار تا ماه ۶ | • هپارین به شرط نبود شواهد خونریزی، aPTT کمتر از ۵۰ ثانیه، INR کمتر از ۲ و پلاکت بیشتر از ۳۰۰۰۰/mm ³ شروع شود. • هدف aPTT: ۴۵ تا ۶۵ (در بیماران با ریسک بالا aPTT هدف بالاتر خواهد بود). |

آزمایشات و تست های فالوآپ استاندارد پس از پیوند کبد کودکان

استفاده از یک پروتکل پایش سیستماتیک به تیم درمانی که درمان کودکان پیوند شده تحت نظر آنها قرار دارد، این امکان را می دهد که به صورت دقیق و حساب شده بیماران را پیگیری کنند، در نتیجه احتمال تشخیص زودهنگام مشکلات بالقوه افزایش می یابد. جدول ۴۴ یک برنامه پیگیری پیشنهادی شامل آزمایشات و تست های فالوآپ استاندارد را طی یک ماه اول پس از پیوند و جدول شماره ۴۵ این موارد را از ماه دوم پس از پیوند ارائه می دهند.

جدول شماره ۴۴- آزمایشات و تست های فالوآپ استاندارد طی یک ماه اول پس از پیوند

| نوع تست | روز ۰ | روز ۱ | روز ۲ | روز ۳ | روز ۴ | روز ۵ | روز ۶ | روز ۷ | روز ۸ | روز ۹ | روز ۱۰ | روز ۱۱-۱۴ | روز ۱۵-۳۰ |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-----------|-----------|
| گازهای خونی | ۲X | ۲X | ۲X | ۲X | ۲X | ۲X | ۲X | ۲X | ۱X | ۱X | ۱X | هر دو روز | هفتگی |
| CBC | ۲X | ۲X | ۲X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | هر دو روز | هفتگی |
| INR, PT, PTT Fibrinogen | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | - | - | - | - | هفتگی |
| الکترولیت ها (Na, K, Mg, Ph, Ca) گلوکز | ۲X | ۲X | ۲X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | هر دو روز | هفتگی |
| عملکرد کلیوی شامل BUN, Creatinine | ۲X | ۲X | ۲X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | هر دو روز | هفتگی |
| عملکرد کبدی شامل AST, ALT, Bilirubin, γGT | ۲X | ۲X | ۲X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | روزانه | هفتگی |
| غلظت تراف خونی تاکرولیموس | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | ۱X | هر دو روز | هفتگی |
| پروفایل لیپید | ۱X | هفتگی | | | | | | | | | | | |
| EBV PCR CMV PCR | ۱X | هفتگی | | | | | | | | | | | |
| اولتراسونوگرافی و داپلر کبد | ۲X | ۲X | ۲X | ۲X | ۲X | ۲X | ۲X | ۲X | ۱X | ۱X | ۱X | روزانه | هر دو روز |

جدول شماره ۴۵- آزمایشات و تست های فالوآپ های استاندارد از ماه دوم پس از پیوند

| نحوه ارزیابی | نوع تست | زمان |
|--|--|--------------------------|
| هر دو هفته | غلظت تراف خونی CNI یا مهارکننده mTOR | ماه دوم و سوم |
| | عملکرد کبدی | |
| | الکترولیت ها | |
| | عملکرد کلیوی و CBC | |
| | EBV PCR | |
| | CMV PCR | |
| | • ماهانه در صورت دریافت پروفیلاکسی با آنتی وایرال • هفتگی در صورت انتخاب روش pre-emptive | |
| هر دو هفته | غلظت تراف خونی CNI یا مهارکننده mTOR | ماه چهارم تا ششم |
| | عملکرد کبدی | |
| | الکترولیت ها | |
| | عملکرد کلیوی و CBC | |
| | EBV PCR | |
| | CMV PCR | |
| | • ماهانه در صورت دریافت پروفیلاکسی با آنتی وایرال • هفتگی در صورت انتخاب روش pre-emptive تنها در بیماران با ریسک بالا | |
| ماهانه | غلظت تراف خونی CNI یا مهارکننده mTOR | ماه هفتم تا دوازدهم |
| | عملکرد کبدی | |
| | الکترولیت ها | |
| | عملکرد کلیوی و CBC | |
| | EBV PCR | |
| | CMV PCR | |
| | در صورت علامت دار شدن بیمار و یا شک به عفونت | |
| هر سه ماه | غلظت تراف خونی CNI یا مهارکننده mTOR | ماه سیزدهم تا بیست چهارم |
| | عملکرد کبدی | |
| | الکترولیت ها | |
| | عملکرد کلیوی و CBC | |
| | EBV PCR | |
| | CMV PCR | |
| | در صورت علامت دار شدن بیمار و یا شک به عفونت | |
| هر شش ماه | معاینه چشم با فوندوسکوپی | < ماه بیست و چهارم |
| | تست های سرولوژی جهت انجام واکسیناسیون | |
| | غلظت تراف خونی CNI یا مهارکننده mTOR | |
| | عملکرد کبدی | |
| | الکترولیت ها | |
| | عملکرد کلیوی و CBC | |
| | EBV PCR CMV PCR | |
| در صورت علامت دار شدن بیمار و یا شک به عفونت | | |

1. Miloh T, Barton A, Wheeler J, Pham Y, Hewitt W, Keegan T, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: unique aspects. *Liver transplantation*. 2017;23(2):244-56.
2. Hadzic N, Baumann U, MCLIN V. *Pediatric Liver Transplantation: A Clinical Guide*: Elsevier Health Sciences; 2020.
3. 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.
4. Dashti-Khavidaki S, Saidi R, Lu H. Current status of glucocorticoid usage in solid organ transplantation. *World Journal of Transplantation*. 2021;11(11):443.
5. Al-Sinani S, Dhawan A. Corticosteroids usage in pediatric liver transplantation: To be or not to be! *Pediatric transplantation*. 2009;13(2):160-70.
6. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Recurrence of autoimmune liver disease and inflammatory bowel disease after pediatric liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2016;22(9):1275-83.
7. Crins ND, Röver C, Goralczyk AD, Friede T. Interleukin-2 receptor antagonists for pediatric liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Pediatric Transplantation*. 2014;18(8):839-50.
8. Pinon M, De Nicolò A, Pizzol A, Antonucci M, D'Avolio A, Serpe L, et al. Early impact of donor CYP3A5 genotype and graft-to-recipient weight ratio on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric liver transplant patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-13.
9. Ganschow R, Ericzon BG, Dhawan A, Sharif K, Martzloff ED, Rauer B, et al. Everolimus and reduced calcineurin inhibitor therapy in pediatric liver transplant recipients: results from a multicenter, prospective study. *Pediatric Transplantation*. 2017;21(7):e13024.
10. Ueno T, Kodama T, Noguchi Y, Deguchi K, Nomura M, Saka R, et al., editors. Safety and efficacy of everolimus rescue treatment after pediatric living donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings*; 2020: Elsevier.
11. Dumortier J, Couchonnal E, Lacaille F, Rivet C, Debray D, Boillot O, et al. mTOR inhibitors in pediatric liver transplant recipients. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2019;43(4):403-9.
12. Nielsen D, Briem-Richter A, Sornsakrin M, Fischer L, Nashan B, Ganschow R. The use of everolimus in pediatric liver transplant recipients: first experience in a single center. *Pediatric Transplantation*. 2011;15(5):510-4.
13. Casas-Melley AT, Falkenstein KP, Flynn LM, Ziegler VL, Dunn SP. Improvement in renal function and rejection control in pediatric liver transplant recipients with the introduction of sirolimus. *Pediatric Transplantation*. 2004;8(4):362-6.
14. Markiewicz M, Kalicinski P, Teisseyre J, Ismail H, Kaminski A, Teisseyre M, editors. Rapamycin in children after liver transplantation. *Transplantation Proceedings*; 2003: Elsevier.

15. Hendrickson RJ, Sujka J, Fischer R, Manalang M, Daniel J, Andrews WS. Indications and efficacy of conversion from tacrolimus-to sirolimus-based immunosuppression in pediatric patients who underwent liver transplantation for unresectable hepatoblastoma. *Pediatric Transplantation*. 2019;23(3):e13369.
16. Martin SR, Alvarez F, Anand R, Song C, Yin W. Outcomes in children who underwent transplantation for autoimmune hepatitis. *Liver Transplantation*. 2011;17(4):393-401.
17. Slowik V, Lerret SM, Lobritto SJ, Voulgarelis S, Vitola BE. Variation in immunosuppression practices among pediatric liver transplant centers—Society of Pediatric Liver Transplantation survey results. *Pediatric Transplantation*. 2021;25(2):e13873.
18. Moghadamnia M, Eshaghi H, Alimadadi H, Dashti-Khavidaki S. A quick algorithmic review on management of viral infectious diseases in pediatric solid organ transplant recipients. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11:1252495.
19. D'Antiga L. *Pediatric hepatology and liver transplantation*: Springer; 2019.
20. Wozniak LJ, Naini BV, Hickey MJ, Bhattacharyya S, Reed EF, Busuttill RW, et al. Acute antibody-mediated rejection in ABO-compatible pediatric liver transplant recipients: case series and review of the literature. *Pediatric Transplantation*. 2017;21(1):e12791.
21. 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*. 2022;62(2):254-71.
۲۲. سیمین دشتی خویدکی، کیهان محمدی، محمدرضا خاتمی، پروتکل جامع فارماکوتراپی پیوند کلیه. تهران: انتشارات اطمینان؛ ۱۳۹۹.
23. Hardikar W, Poddar U, Chamberlain J, Teo S, Bhat R, Jones B, et al. Evaluation of a post-operative thrombin inhibitor replacement protocol to reduce haemorrhagic and thrombotic complications after paediatric liver transplantation. *Thrombosis Research*. 2010;126(3):191-4.
24. Quintero J, Ortega J, Miserachs M, Bueno J, Bilbao I, Charco R. Low plasma levels of antithrombin III in the early post-operative period following pediatric liver transplantation: should they be replaced? A single-center pilot study. *Pediatric Transplantation*. 2014;18(2):185-9.
۲۵. سیمین دشتی خویدکی، حنا برادران، پروتکل جامع فارماکوتراپی پیوند کبد. تهران: انتشارات اطمینان؛ ۱۴۰۱.
26. Channaoui A, Tambucci R, Pire A, De Magnee C, Sokal E, Smets F, et al. Management and outcome of hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation. *Pediatric transplantation*. 2021;25(5):e13938.
27. 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.
28. Moghadamnia M, Alimadadi H, Dashti-Khavidaki S. A Review on the Roles of mTOR Inhibitors in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Pediatrics Drugs*. 2024.

29. Uk guideline on prevention and management of cytomegalovirus (cmv) infection and disease following solid organ transplantation. British Transplant Society. 2022.
30. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13512.
31. AlDabbagh M, Gitman M, Kumar D, Humar A, Rotstein C, Husain S. The role of antiviral prophylaxis for the prevention of Epstein–Barr virus–associated posttransplant lymphoproliferative disease in solid organ transplant recipients: a systematic review. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(3):770-81.
32. Allen UD, Preiksaitis JK, Practice AIDCo. 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. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13652.
33. Albatati S, Sharma A, Haubrich K, Wright A, Gantt S, Blydt-Hansen TD. Valganciclovir prophylaxis delays onset of EBV viremia in high-risk pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatric Research*. 2020;87(5):892-6.
34. Ville S, Imbert-Marcille BM, Coste-Burel M, Garandeau C, Meurette A, Cantarovitch D, et al. Impact of antiviral prophylaxis in adults Epstein–Barr Virus-seronegative kidney recipients on early and late post-transplantation lymphoproliferative disorder onset: a retrospective cohort study. *Transplant International*. 2018;31(5):484-94.
35. Höcker B, Böhm S, Fickenscher H, Küsters U, Schnitzler P, Pohl M, et al. (Val-) Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein-Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transplant International*. 2012;25(7):723-31.
36. Lee DH, Zuckerman RA, Practice AIDCo. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13526.
37. Lyons CJ, Lambert SR. Taylor and Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus, E-Book: Elsevier Health Sciences; 2022.
38. Pergam SA, Limaye AP, Practice AIDCo. Varicella zoster virus in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13622.
39. Kimberlin DW. Red Book: 2018-2021 report of the committee on infectious diseases: American Academy of Pediatrics; 2018.
40. Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, Debray D, Smets F, Czubkowski P, et al. Management of hepatitis B virus infection and prevention of hepatitis B virus reactivation in children with acquired immunodeficiencies or undergoing immune suppressive, cytotoxic, or biological modifier therapies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020;70(4):527-38.
41. López-Medrano F, Cordero E, Gavaldá J, Cruzado JM, Marcos MÁ, Pérez-Romero P, et al. Management of influenza infection in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of

Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2013;31(8):526. e1-20.

42. Aslam S, Rotstein C, Practice AIDCo. Candida infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13623.

43. Pannaraj P, Baker C. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2019.

44. Husain S, Camargo JF. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13544.

45. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann R, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(9):1096-113.

46. Fishman JA, Gans H, Practice AIDCo. Pneumocystis jirovecii in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13587.

47. Geme JWS. Nelson textbook of pediatrics: Elsevier; 2020.

48. Banach DB, Lopez-Verdugo F, Sanchez-Garcia J, Tran A, Gomez-Llerena A, Munoz-Abraham AS, et al. Epidemiology and outcomes of surgical site infections among pediatric liver transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2022:e13941.

49. Abbo LM, Grossi PA, Practice AIDCo. Surgical site infections: guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13589.

50. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surgical Infections*. 2013;14(1):73-156.

51. Bandali A, Bias TE, Lee DH, Malat G. Duration of perioperative antimicrobial prophylaxis in orthotopic liver transplantation patients. *Progress in Transplantation*. 2020;30(3):265-70.

52. Berry PS, Rosenberger LH, Guidry CA, Agarwal A, Pelletier S, Sawyer RG. Intraoperative versus extended antibiotic prophylaxis in liver transplant surgery: a randomized controlled pilot trial. *Liver Transplantation*. 2019;25(7):1043-53.

53. Subramanian AK, Theodoropoulos NM; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13513.

54. WHO operational handbook on tuberculosis. module 4: Treatment-drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update: World Health Organization; 2022.

55. WHO operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. 2022.

56. Danziger-Isakov L, Kumar D, practice AICo. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13563.
57. Suresh S, Upton J, Green M, Pham-Huy A, Posfay-Barbe KM, Michaels MG, et al. Live vaccines after pediatric solid organ transplant: proceedings of a consensus meeting, 2018. *Pediatric Transplantation*. 2019;23(7):e13571.
58. Pittet LF, Verolet CM, McLin VA, Wildhaber BE, Rodriguez M, Cherpillod P, et al. Multimodal safety assessment of measles-mumps-rubella vaccination after pediatric liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(3):844-54.
59. Laue T, Oms E, Ohlendorf J, Baumann U. Long-term Varicella zoster virus immunity in paediatric liver transplant patients can be achieved by booster vaccinations—A single-centre, retrospective, observational analysis. *Children*. 2022;9(2):130.
60. Centers for Disease Control and Prevention. General best practice guidelines for immunization: best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Published 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/immunocompetence.pdf>. 2021.
61. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.
62. Fulchiero R, Amaral S. Post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric kidney transplant. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10.
63. Baker A, Frauca Remacha E, Torres Canizales J, Bravo-Gallego LY, Fitzpatrick E, Alonso Melgar A, et al. Current practices on diagnosis, prevention and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients after solid organ transplantation: Results of ERN transplant child healthcare working group survey. *Children*. 2021;8(8):661.
64. Shanmugam N, Dhawan A. *Pediatric Liver Intensive Care*. Springer; 2019.
65. Sezer T, Özçay F, Akdur A, Torgay A, Haberal M. Efficacy of Levetiracetam for epilepsy in pediatric liver transplant recipients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2020;18(Suppl 1):96-8.
66. Janjua HS, Mahan JD. The role and future challenges for recombinant growth hormone therapy to promote growth in children after renal transplantation. *Clinical Transplantation*. 2011;25(5):E469-E74.
67. Regelman MO, Goldis M, Arnon R. New-onset diabetes mellitus after pediatric liver transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2015;19(5):452-9.
68. Grundman JB, Wolfsdorf JI, Marks BE. Post-transplantation diabetes mellitus in pediatric patients. *Hormone Research in Paediatrics*. 2020;93(9-10):510-8.
69. McLin VA, Anand R, Daniels S, Yin W, Alonso EM, Group SR. Blood pressure elevation in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(1):183-90.

70. Bock ME, Wall L, Dobrec C, Chandran M, Goebel J. Management of dyslipidemia in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Nephrology*. 2021;36:51-63.
71. Almutairi F, Peterson TC, Molinari M, Walsh MJ, Alwayn I, Peltekian KM. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. *Liver Transplantation*. 2009;15(5):504-8.
72. 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.
73. Li Y, Xiong M, Yang M, Wang L, Nie S, Liu D, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospital-acquired acute kidney injury in children. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(21).
74. Busuttil RW, Klintmalm GB. *Transplantation of the Liver*: Elsevier Health Sciences; 2014.
75. Pudjiadi AH. Intensive care management to reduce morbidities following pediatric liver transplantation in Indonesia. *Transplantation Reports*. 2020;5(4):100064.
76. Sodium phosphate: Pediatric drug information: UpToDate; 2023 [Available from: [Available from: www.uptodate.com]].
77. Pawłowska J. The importance of nutrition for pediatric liver transplant patients. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2016;2(3):105-8.
78. Goddard E. Nutrition in children posttransplantation. *South African Journal of Clinical Nutrition*. 2010;23(sup1):19-21.
79. Jarasvaraparn C, Choudhury S, Rusch C, Nadler M, Liss KH, Stoll J, et al. Characteristics, risk factors, and outcomes of neutropenia after liver or kidney transplantation in children. *Pediatric transplantation*. 2022;26(1):e14131.
80. 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.
81. Harshman LA, Williams R, Engen RM. Neutropenia in pediatric solid organ transplant. *Pediatric transplantation*. 2022;26(8):e14378.
82. Tal N, Waisbourd-Zinman O, Kaplan E, Kadmon G, Gendler Y, Gurevich M, et al. Early post-liver transplant thrombocytopenia in children: Clinical characteristics and significance. *Pediatric Transplantation*. 2022;26(6):e14326.
83. Cameron R, Kogan-Liberman D. *Nutritional considerations in pediatric liver disease*. American Academy of Pediatrics; 2014.
84. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, Hojsak I, Jahnel J, Pai N, et al. Nutrition support of children with chronic liver diseases: a joint position paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019;69(4):498-511.
85. Mortensen M, Lundberg C, Horslen S. Nutritional management for infants and children pre and post-liver transplant. *OBM Transplantation*. 2019;3(3):1-11.

86. Yang CH, Perumpail BJ, Yoo ER, Ahmed A, Kerner Jr JA. Nutritional needs and support for children with chronic liver disease. *Nutrients*. 2017;9(10):1127.
87. Lapeyraque A-L, Kassir N, Théorêt Y, Krajinovic M, Clermont M-J, Litalien C, et al. Conversion from twice-to once-daily tacrolimus in pediatric kidney recipients: a pharmacokinetic and bioequivalence study. *Pediatric Nephrology*. 2014;29:1081-8.
88. Quintero J, Juampérez J, Ortega J, Molino JA, Castells L, Bilbao I, et al. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulation in pediatric liver transplant recipients—a long-term prospective study. *Transplant International*. 2018;31(1):38-44.
89. Tacrolimus (systemic): Drug information: : UpToDate; 2023 [Available from: [Available from: www.uptodate.com]].
90. 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.
91. Peterson DE, O'Shaughnessy JA, Rugo HS, Elad S, Schubert MM, Viet CT, et al. Oral mucosal injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors: emerging perspectives on pathobiology and impact on clinical practice. *Cancer Medicine*. 2016;5(8):1897-907.
92. Mabood Khalil MA, Al-Ghamdi SM, Dawood US, Ahmed Khamis SS, Ishida H, Chong VH, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors and wound healing complications in kidney transplantation: old myths and new realities. *Journal of Transplantation*. 2022;2022.
93. 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;75:1471-80.
94. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplantation Reviews*. 2014;28(3):126-33.
95. 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.
96. Koffas A, Dolman GE, Kennedy PT. Hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunosuppressive drugs: a practical guide for clinicians. *Clinical Medicine*. 2018;18(3):212.