الجمهورية العربية السورية
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة





أنواع الأدوية الكابتة للمناعة، والطرق الحديثة في إيتائها

Types of immunosuppressive drugs and modern methods of their administration

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطالبات:

آلاء أحمد النعيمي **نور محمد سلامة**

إشراف الدكتور:

شادي سكرية

2025-2024 م

CamScanner

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1.مقدمة:	6
2. الأدوية المثبطة للمناعة:	10
1.2. السيكلوسبورين Cyclosporine:	10
2.2. التاكروليموس Tacrolimus:	14
2.3. سيروليموس Sirolimus:	18
4.2. الإيفيروليموس Everolimus:	21
5.2. ميكوفينولات موفيتيل Mycophenolate mofetil:	24
6.2. ميزوريبين Mizoribine:	26
7.2. الليفلونوميد Leflunomide:	29
8.2. أزاثيوبرين Azathioprine:	31
3. الأدوية البروتينية:	33
1.3. اليمتوزوماب Alemtuzumab:	34
2.3. موروموناب Muromonab :	34
3.3. ريتوكسيماب Rituximab:	35
4.3. بيلاتاسيبت Belatacept :	37
4. إيصال المثبطات المناعية لمنع الرفض في عمليات الزرع:	38
5.أنواع أنظمة توصيل مثبطات المناعة في عملية الزرع	39
1.5. الهلام المائي Hydrogels:	40
2.5. الكرات المجهرية Microspheres:	40
3.5. الجسيمات النانوية Nanoparticles:	41
4.5. المذيلات والليبوزومات Micelles and Liposomes	41

CamScanner

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
5.5. Scaffold:	42
6.تطبيقات وآليات توصيل مثبطات المناعة القابلة للزرع لمنع رفض الطعم	43
7.الفعالية والكفاءة مقارنة بالإدارة التقليدية للأدوية	44
الحالات السريرية	47
المراجع	53

CamScanner

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
Graft-versus-Host Disease	GVHD	داء الطعم ضد الثوي
Bacille Calmette-Guérin	BCG	عصية كالميت غيران
Mycophenolic Acid	MPA	حمض الميكوفينوليك
Tacrolimus	TAC	التاكروليمس
Mycophenolic Acid Glucuronide	MPAG	حمض الميكوفينوليك غلوكورونيد
mammalian target of rapamycin	mTOR	هدف الثدييات من الراباميسين
ethal Dose 50%	LD 50	الجرعة المميتة الوسطية
Methotrexate	MTX	الميتوتريكسات
Focal Glomerulosclerosis	FGS	تصلب الكبيبات البؤري
Glomerular Filtration Rate	GFR	معدل الترشيح الكبيبي
Rheumatoid Arthritis	RA	التهاب المفاصل الروماتويدي
Acute Tubular Necrosis	ATN	النخر الأنبوبي الكلوي الحاد
Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis	PLAM	أورام الأوعية اللمفاوية الرئوية
Subependymal Giant Cell Astrocytoma	SEGA	الورم النجمي الخلوي تحت البطاني
Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome	SRNS	متلازمة الكلى المقاومة للستيروئيد
Cytomegalovirus	CMV	الفيروس المضخم للخلايا
Methylmercaptopurine-6	MP6	6 ميتيل ميركابتوبورين
Lymphangioleiomyomatosis	LAM	أورام الأوعية اللمفاوية الرئوية
Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4	CTLA-4	البروتين مرتبط بالخلايا اللمفاوية التائية السامة 4
Food and Drug Administration	FDA	إدارة الغذاء والدواء
Poly Lactic-co-Glycolic Acid	PLGA	متماثر حمض اللاكتيك-كو-غليكوليك
Polyethylene Glycol	PEG	البولي إيتيلين غليكول
Triacylglyceryl monostearate	TGMS	ثلاثي الغليسيريل أحادي الستيرات
Mesenchymal Stem Cells	MSCs	الخلايا الجذعية الوسيطة

CamScanner

قائمة الأشكال:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): دواء السيكلوسبورين	14
الشكل (2): دواء التاكروليموس	18
الشكل (3): دواء السيروليموس	21
الشكل (4): دواء الإيفيروليموس	24
الشكل (5): دواء ميكوفينولات الموفيتيل	26
الشكل (6): دواء الميزوريبين	28
الشكل (7): دواء الليفلونوميد	31
الشكل (8): دواء الآزاثيوبرين	32
الشكل (9): دواء الأليمتوزوماب	34
الشكل (10): بنية الموروموناب	35
الشكل (11): دواء الريتوكسيماب	36
الشكل (12): دواء البيلاتاسيبت	37
الشكل (13): أنواع أنظمة إيصال المثبطات المناعية.	42

قائمة الجداول:

الجدول:	رقم الصفحة
الجدول 1. أحدث استخدامات الهيدروجيل كعلاج مثبط للمناعة لمنع رفض الطعم.	43
الجدول 2. التطبيقات الحديثة للكرات الدقيقة والجسيمات النانوية كأنظمة توصيل مثبطة للمناعة لمنع رفض الطعم	44
الجدول 3. مقارنة بين إعطاء الأدوية المثبطة للمناعة جهازياً وموضعياً.	46

CamScanner

1. مقدمة:

يتم تعريف الجهاز المناعي بأنه نظام الدفاع في الجسم الذي يحمي من الكائنات المُمرضة (مثل البكتيريا، الفيروسات، الفطريات، والطفيليات)، الخلايا السرطانية، والمواد الغريبة. يتألف من قسمين رئيسيين: المناعة الفطرية (الخلقية) والمناعة التكيفية (المكتسبة)، ويعملان معًا لتوفير حماية متكاملة.

١ .المناعة الفطرية(Innate Immunity)

الخصائص: استجابة سريعة وغير متخصصة (لا تستهدف مُمرِضًا محددًا)، ولا تمتلك ذاكرة مناعية.

مكوناتها:

الحواجز الفيزيائية والكيميائية: الجلد، الأغشية المخاطية (كالأنف والفم).

إفرازات حمضية (معدة)، إنزيمات (مثل الليزوزيم في الدموع)، وأجسام مضادة أولية.

الخلايا الدفاعية: البلاعم :(Phagocytes) كالخلايا العدلة (Neutrophils) والبالعات الكبيرة (Macrophages)، تبتلع الممرضات وتدمرها.

الخلايا القاتلة الطبيعية :(NK Cells) تكتشف الخلايا المصابة أو السرطانية وتدمرها.

الجهاز المكمل :(Complement System) بروتينات تعزز الالتهاب، تجذب الخلايا المناعية، أو تُذيب الممرضات.

الالتهاب :(Inflammation) يزيد تدفق الدم للمنطقة المصابة، ويعزل الممرض.

الحمى (Fever): تثبط نمو العوامل الممرضة وتعزز الاستجابة المناعية.

CamScanner

٢ .المناعة التكيفية(Adaptive Immunity)

الخصائص: استجابة متخصصة (تستهدف مُمْرِضًا محددًا)، تطور ذاكرة مناعية، وتستغرق أيامًا لتنشيطها.

مكوناتها:

الخلايا الليمفاوية(Lymphocytes) : الخلايا البائية :(B Cells) تُنتج الأجسام المضادة (Antibodies)التي تُعادل الممرضات أو تدرها.

الخلايا التائية(T Cells) :

التائية المساعدة(CD4+ T Cells) : تُنظم الاستجابة المناعية عبر إفراز السيتوكينات.

التائية القاتلة :(CD8+ T Cells) تدمّر الخلايا المصابة أو السرطانية مباشرةً.

الذاكرة المناعية: خلايا B و T تبقى في الجسم لسنوات، مما يُسرّع الاستجابة عند إعادة التعرض لنفس الممرض.

أنواع المناعة التكيفية:

المناعة الخلطية :(Humoral Immunity) تركز على الأجسام المضادة في سوائل الجسم.

المناعة الخلوية (Cell-Mediated Immunity): تعتمد على الخلايا التائية لمهاجمة الخلايا المصابة.

يوصف تثبيط المناعة بأنه حالة من نقص المناعة المؤقت أو الدائم الناجم عن تنشيط للاستجابة المناعية. وينشأ هذا الخلل أيضًا من التهاب خلايا الجهاز المناعي بسبب نشاطها بطريقة غير محددة ضد مسببات الأمراض. تطورت زراعة الأعضاء على مدار السنين الماضية وتم إنقاذ العديد من الأشخاص حول العالم.

CamScanner

وأهم جزء في هذه العمليات هي الحفاظ على هذه الأعضاء من الرفض داخل جسم المضيف وذلك من خلال استخدام الأدوية المثبطة للمناعة على نطاق واسع في المرضى لمنع رفض العضو من خلال ممارسة هذه الأدوية تأثير مثبط للجهاز المناعي. تُعتبر زراعة الأعضاء العلاج المفضل للمرضى الذين يعانون من فشل الأعضاء في المرحلة النهائية، حيث تعمل على زيادة بقاء المرضى وتحسين جودة حياتهم. في العقدين الأولين بعد إدخال زراعة الأعضاء إلى العيادات، كان الرفض الحاد للطعم الخيفي (acute allograft rejection) العقبة الرئيسية أمام النجاح، حيث كان سببًا شائعًا لفقدان الطعم المبكر. أدى اكتشاف واستخدام الأدوية المثبطة للمناعة إلى تقدم كبير في هذا المجال. بفضل الأدوية المثبطة للمناعة الحالية، تجاوزت نسبة بقاء الطعم لمدة عام واحد 90% في معظم المراكز. ومع ذلك، لا يزال بقاء الطعم على المدى الطويل متأخرًا عن التوقعات. يُستخدم نهج متعدد الأدوية يشمل أدوية ذات آليات عمل مختلفة وملامح سمية غير متداخلة لتقليل جرعات الأدوية الفردية وبالتالي تقليل السمية. تنقسم مراحل التثبيط المناعي إلى ثلاث مراحل:

- مرحلة التحريض(Induction) :

تتضمن تثبيط المناعة بشكل كبير مباشرة بعد الزرع، عندما يكون خطر الرفض في أعلى مستوياته.

- مرحلة الصيانة:(Maintenance)

يتكون النظام الدوائي القياسي من ثلاث أدوية: مثبط الكالسينيورين(calcineurin inhibitor) ، عامل مضاد للتكاثر(antiproliferative agent) ، والكورتيكوستيرويد(corticosteroid)

- علاج الرفض(Treatment of Rejection) :

يتم استخدام أدوية إضافية لعلاج حالات الرفض عند حدوثها.

كما يتم استخدام الأدوية المثبطة للمناعة في علاج أمراض المناعة الذاتية حيث يهاجم فيها الجهاز المناعي أنسجة الجسم نفسه، مثل: التهاب المفاصل الروماتويد والذئبة الحمامية الجهازية والتصلب المتعدد ومرض كرون والصدفية

CamScanner

بالإضافة لذلك تستخدم الأدوية السابقة في علاج السرطان حيث تُستخدم بعض الأدوية المثبطة للمناعة، مثل السيروليمس(Sirolimus) ، في علاج أنواع معينة من السرطانات بسبب خصائصها المضادة للتكاثر. تُستخدم أيضًا في علاجات مثل زراعة نخاع العظم (Bone Marrow Transplantation)لمنع رفض الطعم. وفي علاج الأمراض الالتهابية حيث تُستخدم لتقليل الالتهاب في الأمراض المزمنة مثل: التهاب الأوعية الدموية والتهاب العضلات والتهاب الكبد المناعي الذاتي. في بعض الحالات النادرة، تُستخدم الأدوية المثبطة للمناعة للتحكم في ردود الفعل التحسسية الشديدة التي لا تستجيب للعلاجات التقليدية.

CamScanner

2. الأدوية المثبطة للمناعة (القشرانيات السكرية):

تنقسم الأدوية المثبطة للمناعة أو مثبطات المناعة إلى أربع فئات رئيسية، وهي القشرانيات السكرية والأدوية البروتينية والغلوبيولين الوريدي ومثبطات البروتياز. وتنقسم كل فئة إلى فئات فرعية.

1.2. السيكلوسبورين Cyclosporine:

السيكلوسبورين هو دواء مثبط للمناعة يستخدم في علاج الأمراض المناعية ورفض عملية الزرع. وهو عبارة عن ببتيد حلقي يتكون من 11 حمض أميني معزول من فطر (Tolypocladium inflatum)، وهو كاره للماء بشكل كبير [1]. ينتمي السيكلوسبورين إلى فئة مثبطات الكالسينيورين [2].

1.1.2. الحركية الدوائية:

يتراوح التوافر الحيوي للسيكلوسبورينات عندما يتم إعطائها فموياً من 30% إلى 90% [3] نظرًا لطبيعته المحبة للدهون، فإن السيكلوسبورين يملك إلفة عالية للارتباط ببروتينات الدم 95% [4]. يتم استقلاب السيكلوسبورين في الجهاز الهضمي والكلى والكبد بواسطة إنزيم P450 3A، والغليكوبروتين P ويفرز في البول. يتراوح إفراز السيكلوسبورين غير المستقلب من 0% إلى 1%. كما يشارك المسار الصفراوي في إفراز المستقلبات وهذا المسار مسؤول عن إطراح 40%، إلا أن السيكلوسبورين يبدي سمية أقل مقارنة بالمركب الأصلي [5]. يبلغ العمر النصفي للسيكلوسبورين 8-27 ساعة، ويستغرق 1-2 ساعة للوصول إلى التركيز الأعظمي في البلازما.

2.1.2. طريقة العمل:

يعمل السيكلوسبورين على تثبيط الاستجابات المناعية التي تتواسطها الخلايا المناعية. طريقة عمل السيكلوسبورين هي تثبيط الكالسينيورين، وتثبيط السيتوكروم P450 3A4، وتثبيط بروتين P-glycoprotein.

CamScanner

يثبط السيكلوسبورين تخليق الإنترلوكينات، وهي ضرورية لتنشيط وتمايز الخلايا اللمفاوية التائية. يُعد السيكلوسبورين فعالاً بشكل كبير لأنه يثبط الخلايا اللمفاوية المناعية في مرحلتي G0 و G1 من دورة الخلية بشكل مباشر وعكوس. وقد أظهرت الأبحاث أن السيكلوسبورين يثبط الخلايا التائية + CD4 CD25 +، مما يعيق فرط تنشيط الجهاز المناعي[6,7]

3.1.2. الاستطبابات:

يستخدم السيكلوسبورين سريريًا عند زراعة الأعضاء الصلبة للوقاية من رفض الأعضاء وخاصة بعد زراعة الكلى والكبد والقلب. وهو يُستخدم في علاج المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي عندما لا تتحسن حالة المرضى عند العلاج بالميوتريكسات MTX. كما يستخدم السيكلوسبورين لعلاج مرضى الصدفية الشديدة والمستعصية واللويحية وعند الأشخاص الذين لم تتحسن حالتهم عند استخدام علاج جهازي واحد على الأقل. تمت الموافقة على السيكلوسبورين لعلاج التصلب الجانبي الضموري. كما يتم استخدام السيكلوسبورينات لعلاج المتلازمة الكلوية وبشكل خاص تصلب الكبيبات البؤري (FGS) عند المرضى الذين لم تتحسن حالتهم عند استخدام القشرانيات السكرية. ويستخدم الدواء لعلاج داء الطعم ضد المضيف (graft vs. host disease) فهو يوقف تطور المرض ويعالجه. يوصى باستخدام السيكلوسبورين لعلاج التهاب الطبقة المشيمية للعين والجسم الهدبي المقاومة للعلاج وأيضاً لعلاج مرض بهجت وهو اضطراب نادر يسبب التهاب الأوعية الدموية في كل الجسم، يمكن للمرض أن يؤدي إلى عدد من العلامات والأعراض التي قد تبدو غير مترابطة في البداية والتي تشمل تقرح الفم والتهاب العين والطفح الجلدي والآفات والتقرحات التناسلية[8-12] .

4.1.2. الإعطاء:

يتم إعطاء جرعة فموية تتراوح بين 14-18 ملغ/كغ خلال 4-12 ساعة قبل عملية الزرع للبالغين. بينما في حالة ما بعد الزرع، يتم إعطاء 5-15 ملغ/كغ/يوم مرتين في اليوم على جرعات مقسمة لمدة 7-14 يومًا.

CamScanner

ثم يتم تقليل الجرعة حتى تصبح 5-10 ملغ/كغ/يوم مرتين في اليوم على جرعات مقسمة. الحد الأقصى للتركيز عند الإعطاء الوريدي للسيكلوسبورين هو 2.5 ملغ/ديسيلتر. بعد القيام بعملية الزرع وعند حدوث تحمل (tolerance) للجرعات الفموية، يتم إعطاء جرعة وريدية تتراوح بين 2-10 ملغ/كغ/يوم. أثناء علاج تصلب الكبيبات البؤري، يتم إعطاء السيكلوسبورين بجرعة 3 ملغ/كغ/يوم عن طريق الفم كل 12 ساعة. في حالة التهاب المفاصل الروماتويدي، يتم إعطاء جرعة فموية أولية تتراوح بين 2.5 ملغ/كغ/يوم كل 12 ساعة. إذا كانت استجابة المريض للعلاج غير كافية بعد 8 أسابيع، يتم إجراء زيادة طفيفة من 0.50 إلى 0.75 ملغ/كغ/يوم، ومع ذلك، يجب ألا تتجاوز الجرعة الكلية 4 ملغ/كغ/يوم. وبالمثل، في حالة الصدفية، تكون الجرعة الفموية الأولية 2.5 ملغ/كغ/يوم كل 12 ساعة. إذا لم تكن الاستجابة كافية بعد 4 أسابيع، يتم إجراء زيادة طفيفة تصل إلى 0.50 ملغ/كغ/يوم، ومع ذلك، يجب ألا تتجاوز الجرعة 4 ملغ/كغ/يوم. يتم تعديل الجرعة بناءً على حالة المريض ومدى استجابته للعلاج [13].

5.1.2. الآثار الجانبية وموانع الاستعمال:

يسبب السيكلوسبورين العديد من الآثار الجانبية ويؤثر على العديد من الأعضاء. على مستوى الجهاز القلبي الوعائي يسبب السيكلوسبورين ارتفاع ضغط الدم وعدم انتظام ضربات القلب. وبسبب تأثر العضلات في الشرايين الكبيبية، يقلل السيكلوسبورين من معدل الترشيح الكبيبي(GFR). ويرفع تركيز الكرياتينين في المصل ويقلل من تصفية الكرياتينين. وترتبط النتائج غير المرغوب فيها بطول العلاج الدوائي والجرعة. وتشمل الآثار الجانبية الاستقلابية والمرتبطة أيضاً بالغدد الصماء فرط الشعر ونقص المغنيزيوم وفرط بوتاسيوم الدم واضطراب شحميات الدم وتضخم الثدي. كما لوحظ عند بعض المرضى حدوث تشنجات، وخاصة عند تناول الدواء بالمشاركة الميتيل بريدنيزولون، ومن الآثار الجانبية الأخرى اعتلال الدماغ، والقلق، والصداع، والحمى، بسبب تأثيرات الدواء السامة للأعصاب. [14-16].

من بين الأدوية التي يُمنع استخدامها مع السيكلوسبورين، التاكروليموس، والسيمفاستاتين، والأمفوتريسين ب، والبوسينتان، واللوميتابيد، والنيومايسين الفموي، والسيتاكسنتان، والسيدوفوفير، والبيتافاستاتين. تشمل الحالات الأخرى التي يمنع استخدام السيكلوسبورين فيها، الربو، والالتهابات النشطة، وعند استخدام اللقاحات المخففة، واختلال وظائف الكلى، وعند أخذ لقاح BCG، وارتفاع ضغط الدم غير المنضبط، والتعرض للأشعة فوق البنفسجية، وقطران الفحم، وعند الحمل والرضاعة [17,18]

6.1.2. المراقبة والسمية:

تعد مراقبة السيكلوسبورين أثناء العلاج في المرضى الخاضعين لزراعة الأعضاء طريقة فعالة لتقليل الرفض الحاد والسمية الكلوية والآثار الجانبية المعتمدة على الجرعة عن طريق تعديل جرعة الدواء حيث يجب الحفاظ على المستوى العلاجي المثالي للسيكلوسبورين. في عملية زرع الكلى، بعد الأسبوع الأول من الزرع، تكون هناك حاجة إلى جرعة تتراوح من 200 إلى 400 نانوغرام/مل تليها جرعة 125 إلى 175 نانوغرام/مل في الأسبوع التالي لمدة 6 أشهر. من الشهر السابع إلى الثاني عشر من الزرع، تتراوح الجرعة التي يتم وصفها للمريض من 100 إلى 150 نانوغرام/مل. بعد عام واحد، تكون الجرعة النهائية المرغوبة بعد الزرع هي 75 إلى 160 نانوغرام/مل [19]. وبالمثل، في حالة زراعة القلب، فإن الجرعة العلاجية المثالية من السيكلوسبورين هي 250-350 نانوغرام/مل في الأشهر الستة الأولى تليها جرعة 100-200 نانوغرام/مل حتى 12 شهرًا من عملية الزرع. يتم الحفاظ على نفس المستوى العلاجي في حالة زراعة الكبد [20]. الجرعات الفعالة من السيكلوسبورين لها مجال علاجي صغير جدًا وتراكيز معينة تؤدي لحدوث السمية الشديدة. قد يؤدي تناول الجرعات دون المستوى الأمثل لحدوث فشل العلاج أو حدوث سمية كبيرة. بناءً على اختبارات الحركية الدوائية، فإن السيكلوسبورين يجب أن يخضع للمراقبة العلاجية [21].

CamScanner

هناك حاجة للتحقق من وجود علامات ضيق التنفس، وإذا لزم الأمر، تقديم مساعدة للمريض. كما يجب التحري عن وجود الصدمة وعلاجها إذا لزم الأمر. يمكن لمقدم الرعاية الصحية إيقاف الدواء لبضعة أيام أو بدء العلاج البديل حتى يعود المريض إلى طبيعته عندما يتم إعطاء جرعة زائدة من السيكلوسبورين. من الضروري تتبع مستويات السيكلوسبورين في المصل، وقد يحتاج المرضى إلى عدة تغييرات في الجرعة أثناء عملية العلاج [22,23].



الشكل (1): دواء السيكلوسبورين

2.2. التاكروليموس Tacrolimus:

التاكروليموس هو دواء مثبط للمناعة يستخدم للوقاية من رفض الأعضاء بعد عملية الزرع. ويتم استخدام التاكروليموس مع واحد أو اثنين من الأدوية الأخرى المثبطة للمناعة. وبالنسبة لبعض الاضطرابات المناعية الذاتية، يتم استخدام التاكروليموس كعلاج وقائي أو من أجل تحقيق التعافي.

1.2.2. الحركية الدوائية:

يتم استقلاب التاكروليموس بواسطة CYP3A4 وP-glycoprotein، حيث يكون المستقلب الرئيسي الناتج هو 13-O-dimethyl-tacrolimus إلى جانب 15 مستقلب آخر. ويبلغ عمر النصف له 4-12 ساعة.

ويبلغ حجم توزع التاكروليموس حوالي 30 لتر/كغ وتصفيته حوالي 1.69 لتر/ساعة/كغ. يتم إفراز حوالي 95% من التاكروليموس في الصفراء بينما يتم إفراز 2.4% في البول في صورة غير متغيرة [24].

2.2.2. طريقة العمل:

ينتمي التاكروليموس إلى مثبطات الكالسينيورين، لذلك فهو يرتبط بالبروتينات الرابطة لل FK506 مما يؤدي في النهاية إلى تثبيط تكاثر الخلايا التائية [25].

3.2.2. الاستطبابات:

يستخدم التاكروليموس في زراعة الأعضاء مثل عمليات زرع الكلى والقلب والكبد كعلاج لرفض العضو كما يستخدم للوقاية من الرفض لدى مرضى زراعة الرئة. بالإضافة إلى ذلك، تشمل الاستطبابات الأخرى التي يتم استخدام التاكروليموس لعلاجها الوهن العضلي الشديد ومرض كرون والتهاب المفاصل الروماتويدي وداء الطعم ضد الثوي (GVHD). تشمل الاستخدامات السريرية للتاكروليموس أيضًا التطبيق الموضعي، حيث يستخدم لعلاج بعض حالات التهاب الجلد التأتبي الخفيف إلى الشديد [26] بالمقارنة مع العلاج التقليدي، يؤدي تطبيق التاكروليموس موضعياً بجرعة 0.05% إلى تحسين حدة البصر وتقليل تهيج القرنية وتكوين الأوعية الدموية الجديدة في التهاب القرنية الهربسي [27] يُفضل إعطاء التاكروليموس قبل 3 أيام أو خلال 10 أيام من تجديد العصب، كما أشارت النماذج التجريبية في دراسة بحثية [28].

4.2.2. الإعطاء:

يمكن إعطاء التاكروليموس عن طريق الفم أو تحت اللسان أو موضعيًا أو عن طريق الوريد. يتوفر التاكروليموس عن طريق الفم على شكل صيغ ذات تحرر فوري ومديد.

CamScanner

لمنع الرفض بعد زراعة الأعضاء لدى البالغين، تكون الجرعة الفموية الأولية في حالة زراعة الكبد هي 0.1–0.15 ملغ / كغ / يوم، حيث يتم إعطاؤها كجرعات مقسمة على شكل صيغ ذات تحرر فوري. في حالة الجرعات ذات التحرر المديد، تكون الجرعة المُعطاة 0.1–0.2 ملغ / كغ / يوم مرة واحدة غالبًا بالاشتراك مع القشرانيات السكرية. ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن الجرعات ذات التحرر المديد أدت لحدوث وفيات بين مرضى زراعة الكبد في الولايات المتحدة ولهذا السبب لم تتم الموافقة على استخدامها. يتضمن الطريق الوريدي إعطاء جرعة أولية تتراوح بين 0.03–0.05 ملغ/كغ/يوم على شكل تسريب مستمر [29]. يتم إعطاء التاكروليموس بالاشتراك مع مضادات الاستقلاب عند زراعة القلب. الجرعة الفموية الأولية هي 0.075 ملغ/كغ/يوم على شكل جرعة فورية التحرر كل 12 ساعة على شكل جرعتين مقسمتين. الجرعة الوريدية الأولية هي 0.01 ملغ/كغ/يوم على شكل تسريب وريدي [30]. في حالة زراعة الكلى، يتم استخدام التاكروليموس أيضًا بالاشتراك مع مضادات الاستقلاب، حيث تكون الجرعة الفموية الأولية 0.2 ملغ/كغ/يوم على شكل جرعة فورية التحرر مع الأزاثيوبرين أو يتم تقليل الجرعة إلى 0.1 ملغ/كغ/يوم مع ميكوفينولات الموفيتيل. في حين أن الجرعة الأولية في حالة الجرعات مديدة التحرر هي 0.14 ملغ/كغ/يوم وبالاشتراك مع باسيليكسيماب هي 0.2 ملغ/كغ/يوم. الجرعة الوريدية من التاكروليموس هي 0.03–0.05 ملغ/كغ/يوم عندما يعطى على شكل تسريب وريدي، ومع ذلك لا يتم يستخدم الطريق الوريدي بشكل شائع بسبب السمية الكلوية الشديدة[31,32] .

5.2.2. الآثار الجانبية وموانع الاستعمال:

تشمل الآثار الجانبية للتاكروليموس ارتفاع ضغط الدم والذبحة الصدرية والأحلام غير الطبيعية (الكوابيس) والأرق واضطرابات نظم القلب والرعشة والصداع والطفح الجلدي وحب الشباب والثعلبة والحكة والغثيان والإقياء والإسهال والتهابات المسالك البولية وآلام البطن و زيادة قابلية الإصابة بداء المبيضات والهربس البسيط وتشنجات العضلات وعدم وضوح الرؤية وآلام المفاصل واضطرابات الرؤية والطنين وألم الأذن وتنخر الأنابيب الكلوية الحاد (ATN) وانخفاض نسبة الحديد في المصل وفرط شحميات الدم ونقص المغنيزيوم وزيادة الوزن والحماض الاستقلابي.

CamScanner

يمكن أن تكون الآثار الجانبية للتاكروليموس على شكل عدوى ثانوية بسبب تثبيط المناعة مما يؤكد على أهمية التحكم الدقيق في الجرعة وتقليل الجرعات المستخدمة دون حدوث الرفض [33,34]. موانع استخدام التاكروليموس هي فرط الحساسية واستخدام وزيت الخروع المهدرج بولي أوكسيل-60.

6.2.2. المراقبة والسمية:

يعد التاكروليموس دواء ذو مؤشر علاجي ضيق. على الرغم من أن استخدام تاكروليموس يقترن عادةً باستخدام مثبطات المناعة الأخرى، يجب خفض المستويات المطلوبة من هذا الدواء مع زيادة وقت ما بعد الزرع لتقليل السمية الكلوية والآثار الضارة. تتراوح المستويات العلاجية من 5 إلى 20 ميكروغرام / مل، ولكن لتقليل السمية وتقليل الرفض، يتم استخدام 5-15 ميكروغرام / مل في بعض الأحيان. تعد وظائف الكلى ووظائف الكبد وشوارد المصل والغلوكوز وضغط الدم من معايير المراقبة الإضافية. في البداية، يجب تقييم العتبات بعد الجراحة لمدة 2-3 أيام كل أسبوع حتى الوصول إلى العتبات المستهدفة، واستقرار المريض. في حالة زراعة البنكرياس/الكلى، يكون المستوى العلاجي المطلوب من عقار التاكروليموس للبالغين 8-12 نانوغرام/مل (< شهر واحد)، و6-9 نانوغرام/مل (1-3 أشهر) و4-8 نانوغرام/مل (>3 أشهر). في حالة زراعة الكبد، يكون المستوى العلاجي المطلوب من عقار التاكروليموس للبالغين 6-9 نانوغرام/مل (< شهر واحد)، و4-8 نانوغرام/مل (1-3 أشهر)، و4-6 نانوغرام/مل (>3 أشهر) و3-5 نانوغرام/مل (>12 شهرًا). في حالة زراعة القلب، تكون الجرعة 9-12 نانوغرام/مل (<3 أشهر)، و8-9 نانوغرام/مل (3-6 أشهر)، و6-8 نانوغرام/مل (6-12 شهرًا) و3-7 نانوغرام/مل (>12 شهرًا). في حالة زراعة الرئة، يكون المستوى العلاجي للتاكروليموس الذي يتم مراقبته 10-12 نانوغرام/مل (0-3 أشهر)، و8-10 نانوغرام/مل (4-12 شهرًا) و6-8 نانوغرام/مل (> 12 شهرًا). تحدث العديد من التفاعلات الدوائية بسبب مسار استقلاب التاكروليموس لذلك يوصى بالمراقبة الإضافية قبل البدء في تناول الأدوية التي تضعف أو تزيد استقلاب التاكروليموس من أجل تجنب الوصول لمستوى أعلى/أقل من العلاج [35-37].

CamScanner

عادة ما تظهر سمية التاكروليموس على شكل الفشل الكلوي الحاد. بالنسبة للمرضى الذين يتناولون التاكروليموس، فإن المراقبة الدقيقة للكرياتينين في المصل ومعدل الترشيح الكبيبي وإنتاج البول أمر مهم. وقد تتجلى السمية أيضًا في ظهور أعراض جانبية مثل الرعشة واضطرابات الشوارد والصداع وارتفاع مستوى الكرياتينين في المصل [38].



الشكل (2): دواء التاكروليموس

2.3. سيروليموس Sirolimus:

سيروليموس هو عقار مثبط للمناعة وهدف ثديي لمثبط الراباميسين.

1.3.2. الحركية الدوائية:

يمتص السيروليموس جيدًا بعد تناول جرعة فموية مقدارها 2.5 ملغ ويبلغ Cmax 41 ميكروغرام/لتر. يبلغ Tmax 3 ساعات، إلا أنه يعتمد على الجرعة. وهو كاره للماء بطبيعته ويتوزع بشكل كبير في الجسم ويبدي حجم توزيع يبلغ 6.9–19 لتر/كغ. يتوزع السيروليموس بنسبة 95% و3% و1% إلى خلايا الدم الحمراء والبلازما واللمفاويات على التوالي. يستقلب السيروليموس بواسطة CYP2C8 وCYP3A4 وCYP3A5 وP-glycoprotein. يستقلب السيروليموس بشكل متغير لدى الأشخاص، وهو ما يُعزى إلى تنوع التعبير عن هذه الإنزيمات.

CamScanner

يبلغ عمر النصف النهائي له 63 ساعة وتبلغ تصفيته 9 لتر/ساعة. الكبد هو موقع الاستقلاب الرئيسي للسيروليموس ويتم إفراز 92% من مستقلباته في الصفراء، بينما يفرز في البول 1.2% فقط من المستقلبات [39].

2.3.2. طريقة العمل:

يثبط السيروليموس التفاعلات المعتمدة/غير المعتمدة على Ca2+ أثناء المرحلة G1 من دورة الخلية بعد الارتباط اللاحق بـ FK506 وmTOR. كما يثبط السيروليموس تحرر الإنترلوكينات وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (وسائط التهابية) من العدلات. يتم تثبيط تمايز وانتشار الخلايا التائية والبائية بواسطة السيروليموس من خلال تثبيط الكيناز المعتمد على السيكلين [40,41].

3.3.2. الاستطبابات:

يستخدم السيروليموس بالاشتراك مع القشرانيات السكرية لتقليل احتمالية رفض عملية الزرع لدى المتلقين الذين لديهم طُعم كلوي. كما يستخدم في علاج أورام الأوعية اللمفاوية الرئوية. بالإضافة إلى ذلك، يستخدم السيروليموس لعلاج سرطان الجلد لدى متلقي زراعة الكلى كدواء ثانوي[44-42] .

4.3.2. الإعطاء:

في حالة رفض زرع الأعضاء، تكون جرعة التحميل عن طريق الفم للبالغين 3 ملغ/م^2 في اليوم الأول عندما يكون الوزن أقل من 40 كغ، تليها جرعة صيانة 1 ملغ/م^2 مرة واحدة في اليوم. بينما بالنسبة للمتلقين الذين يبلغ وزنهم 40 كغ أو أكثر، تكون جرعة التحميل عن طريق الفم في اليوم الأول 6 ملغ/م^2 تليها جرعة صيانة عن طريق الفم 2 ملغ/م^2 مرة واحدة في اليوم.

CamScanner

جرعة التحميل بالاشتراك مع القشرانيات السكرية لمتلقي الزرع السود – المعرضين لخطر مناعي مرتفع ومتلقي الزرع المتكرر والمرضى الذين لديهم أجسام مضادة تفاعلية هي 15 ملغ في اليوم الأول من عملية الزرع. تليها جرعة صيانة 5 ملغ/يوم تُعطى في اليوم الثاني. الجرعة الأولية للبالغين عند علاج أورام الأوعية اللمفاوية الرئوية(PLAM) هي 2 ملغ / يوم. للوقاية من رفض الأعضاء المزروعة، فإن جرعة التحميل المعتادة في الأطفال الذين يقل وزنهم عن 40 كغ ويبلغ عمرهم 13 عامًا أو أكبر هي 3 ملغ / م ^{2} تليها جرعة صيانة 1 ملغ / م ^{2} مرة واحدة في اليوم. بينما بالنسبة للمتلقين الذين يزيد وزنهم عن 40 كجم، فإن جرعة التحميل عن طريق الفم هي 6 ملغ / م ^{2} تليها جرعة صيانة عن طريق الفم 2 ملغ / م ^{2} [45,46].

5.3.2. الآثار الجانبية وموانع الاستعمال:

تشمل الآثار الجانبية الرئيسية للسيروليموس ظهور حب الشباب والطفح الجلدي وقلة الكريات البيض وفرط شحميات الدم والإسهال ونقص بوتاسيوم الدم وآلام المفاصل وارتفاع ضغط الدم وارتفاع نسبة الكوليسترول في الدم والغثيان والإقياء واحتقان الأنف وعدم وضوح الرؤية وتقلصات المعدة وشعور الحرقة أثناء التبول والتهاب الحلق والدوخة وتغير الحالة العقلية والنزيف المهبلي وعدم انتظام ضربات القلب والرعشة. فرط الحساسية للدواء وضعف وظائف الكلى واضطرابات الكبد وفرط شحميات الدم وتأخر وظيفة الطعم هي الحالات التي يُمنع فيها استخدام السيروليموس. الأدوية التي تتفاعل مع الدواء هي الميفيبريستون والكيتوكونازول والبوساكونازول والريفامبين والديلتيازيم. فئة الدواء هي C بالنسبة للحوامل ولا ينبغي إعطاؤه للأمهات المرضعات [47,48].

6.3.2. المراقبة والسمية:

ترتبط مستويات السيروليموس في الدم ارتباطًا وثيقًا بالنتائج العلاجية والسمية المرتبطة بالدواء. المستوى العلاجي المطلوب هو 5–15 ميكروغرام / مل، والذي يجب مراقبته بعد عملية الزرع.

CamScanner

غالبًا ما يكون المرضى المعالجون بالسيروليموس معرضين لخطر متزايد للإصابة بعدوى الهربس البسيط، وخاصة عند استخدام جرعة 5 ملغ. ومع ذلك، عند استخدام هذا الدواء، لا تزداد احتمالية حدوث عدوى فطرية أو بكتيرية أو ولا تزداد احتمالية الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا. بالإضافة إلى ذلك، المرضى المصابون الإنتان والذين يتناولون السيروليموس لا تتطور حالتهم بعد عملية الزرع خلال الأشهر الستة الأولى من عملية الزرع [49].



الشكل (3): دواء السيروليموس

4.2. الإيفيروليموس Everolimus:

الإيفيروليموس هو نظير لماكروليد الراباميسين الطبيعي وعامل مثبط للمناعة.

1.4.2. الدوائية الحركية:

يتم امتصاص الإيفيروليموس جيدًا بعد تناوله بجرعة فموية تبلغ 2.5 ملغ ويبلغ Cmax للدواء 45 ميكروغرام/لتر. يزداد امتصاص الإيفيروليموس عند تناوله بالتزامن مع البريدنيزون والسيكلوسبورين حيث يكون t max ساعتين مقارنة بإعطائه منفصلاً حيث يكون t max ساعة واحدة. التوافر الحيوي للدواء متغير لأنه ركيزة للإنزيمات الاستقلابية و P-glycoprotein. يبلغ حجم توزع الدواء 111 لترًا لمتلقي وزنه 70 كغ، ويزداد بمقدار 1.3 لتر لكل كغ زيادة في وزن الجسم. نظرًا لطبيعته الأقل كراهية للماء، ترتبط حوالي 75٪ من المستقلبات بخلايا الدم الحمراء ويرتبط 25٪ ببروتينات البلازما.

CamScanner

يتم استقلاب الإيفيروليموس بواسطة CYP2C8 وCYP3A4/5 و P-glycoprotein. يعد الكبد هو موقع الاستقلاب الرئيسي للإيفيروليموس حيث يتم إفراز 90٪ من مستقلباته عن طريق الصفراء و1٪ في البول [50].

2.4.2. طريقة العمل:

يملك الإيفيروليموس نفس آلية عمل السيروليموس. فهو يثبط التفاعلات المعتمدة/غير المعتمدة على Ca2+ أثناء المرحلة G1 من دورة الخلية بعد الارتباط اللاحق بـ FK506 وmTOR. كما يثبط السيروليموس تحرر الإنترلوكينات وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (وسائط التهابية) من العدلات. يتم تثبيط تمايز وانتشار الخلايا التائية والبائية بواسطة السيروليموس من خلال تثبيط الكيناز المعتمد على السيكلين

3.4.2. الاستطبابات:

يستخدم الإيفيروليموس عند زراعة الكلى والكبد. كما يعالج الإيفيروليموس سرطان الخلايا الكلوية وسرطان الثدي. كما يستخدم أيضاً لعلاج التصلب الدرني والورم النجمي الخلوي تحت البطاني. بالإضافة إلى ذلك، فهو يستخدم أيضًا لعلاج أورام الغدد الصماء والأورام العصبية والبنكرياسية في مراحلها النهائية [51,52].

4.4.2. الإعطاء والجرعة:

الجرعة الفموية الأولية التي يتم إعطاؤها لعلاج التصلب الدرني هي 5 ملغ/م^2 وتستخدم بشكل مستمر حتى حدوث سمية شديدة. بينما الجرعة الفموية عند علاج اللتصلب الدرني والورم النجمي الخلوي تحت البطاني(SEGA) هي 4.6 ملغ/م^2 مرة واحدة في اليوم والتي تستخدم بشكل مستمر حتى حدوث سمية شديدة. يجب إعطاء الإيفيروليموس بعد زرع الكلى بفترة وجيزة.

CamScanner

الجرعة الفموية لمنع رفض زرع الكلى هي 0.75 ملغ كجرعة تحميل بينما يتم تعديل الجرعة المذكورة حتى يتم الحصول على مستوى أدنى يبلغ 8 نانوجرام/مل. في حالة رفض عملية زرع الكبد، تكون الجرعة الفموية الأولية 1 ملغ ويتم تعديل الجرعة حتى يتم الوصول إلى مستوى أدنى يبلغ 5 نانوغرام/مل. لا ينبغي إعطاء الإيفيروليموس قبل شهر واحد على الأقل من عملية زرع الكبد لأن الإعطاء المبكر قد يؤدي إلى فقدان الطعم وحتى تموته [53].

5.4.2. الآثار الجانبية وموانع الاستعمال:

تشمل الآثار الجانبية لدواء إيفيروليموس التهاب الفم وفقر الدم والغثيان وضيق التنفس والإقياء والإمساك والحكة والصداع والتعب والسعال وارتفاع ضغط الدم وجفاف الجلد والحمى ونزيف الأنف والوهن وفشل القلب. تشمل موانع الاستعمال فرط الحساسية للإيفيروليموس. يؤدي الإعطاء المتزامن للإيفيروليموس مع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين إلى زيادة آثاره الجانبية. تفقد الأدوية المضادة للسكري تأثيرها العلاجي عند تناولها مع إيفيروليموس. تقلل الأدوية التي تحفز CYP3A4 من تركيز إيفيروليموس في المصل بينما تزيد الأدوية التي تثبط CYP3A4 من تركيز إيفيروليموس في المصل. يُمنع استخدام اللقاحات الحية بالتزامن مع إيفيروليموس لأن مثبطات المناعة تزيد من الآثار الضارة للقاحات الحية. يجب الحفاظ على فترة زمنية لا تقل عن 3 أشهر بين إعطاء اللقاحات الحية ومثبطات المناعة [54,55]

6.4.2. المراقبة:

المستوى العلاجي لدواء إيفيروليموس هو 3–8 ميكروغرام/لتر. وكان المستوى الأمثل في دراسة بحثية هو 6–8 ميكروغرام/لتر وتبلغ قيمة AUC المثلى 120 ميكروجرام/ساعة/لتر.

CamScanner



الشكل (4): دواء الإيفيروليموس

5.2. ميكوفينولات موفيتيل Mycophenolate mofetil:

حمض الميكوفينولات هو دواء مثبط للمناعة يستخدم في حالة رفض عملية الزرع، ولكن بسبب ضعف قابليته للذوبان، يستخدم بشكل أساسي عن طريق الفم لتعزيز امتصاصه [56].

1.5.2. الحركية الدوائية:

يمتص ميكوفينولات موفيتيل بسرعة من الأمعاء الدقيقة ولا يتأثر بالطعام. تركيزه الأقصى عند متلقي زراعة الكلى 12 ميكروغرام/مل بعد 5 أيام من الزرع. حجم توزعه 3.5-4 لتر/كغ. يرتبط بشكل أساسي بالألبومين ونسبة ارتباطه ببروتينات البلازما هي 97%. عند تناوله عن طريق الفم، يبلغ عمر النصف الظاهري له 18 ساعة بعد الإعطاء الوريدي. تبلغ تصفيته 178 مل/دقيقة بعد الجرعة الوريدية و192 مل/دقيقة بعد الجرعة الفموية. يتم استقلاب ميكوفينولات موفيتيل بالكامل بواسطة الكربوكسيل استيراز إلى حمض الميكوفينوليك (MPA)، وهو المركب الأصلي النشط، بعد كل من الإعطاء عن طريق الفم والوريد. ينتقل ميكوفينولات الموفيتيل غير الخاضع للاستقلاب من الأمعاء إلى الكبد عبر الوريد البابي ويتحول إلى MPA النشط دوائيًا في خلايا الكبد [57]. يتم إطراح جزء محدود من الدواء في البول على شكل حمض الميكوفينوليك (< 1%).

CamScanner

في تحليل الحركية الدوائية، عند إعطاء ميكوفينولات موفيتيل عن طريق الفم، لوحظ أنه يتم إفرازه بنسبة 93% في البول و6% في البراز. لوحظ أن حوالي 87% من الجرعة الكاملة المعطاة يتم إفرازها كمستقلب غير نشط، MPAG، في البول [58].

2.5.2. طريقة العمل:

يتم تثبيط تكاثر الخلايا التائية والبائية كما يتم تثبيط تطور الخلايا التائية السامة والأجسام المضادة بواسطة المستقلب النشط للميكوفينولات، حمض الميكوفينوليك. يقوم حمض الميكوفينوليك بمنع التصاق الخلايا اللمفاوية والخلايا المناعية الوحيدة بالخلايا البطانية للأوعية الدموية، هذه الخلايا عادة ما تكون جزءًا من عملية الالتهاب. كما يقوم بتثبيط إنزيم أحادي فوسفات إينوزين دي هيدروجيناز بشكل عكسي وانتقائي بدون التدخل في الحمض النووي، وبالتالي فإنه يمنع مسار نوكليوتيدات الغوانوزين. لأن تكاثر الخلايا البائية والتائية يعتمد على تخليق البيورين [59,60].

3.5.2. الاستطباب:

يُستطب ميكوفينولات موفيتيل في حالة زراعة القلب والكلى والكبد. يُستطب أيضًا في متلازمة الكلى المقاومة للستيروئيد(SRNS). بالإضافة إلى ذلك، يستخدم ميكوفينولات موفيتيل في أمراض الروماتيزم والتهاب الكبد المناعي الذاتي [61,62].

4.5.2. الإعطاء والجرعة:

في حالة زراعة الأعضاء، يتم إعطاء الدواء عن طريق الفم مع التاكروليموس أو السيكلوسبورين بجرعة 600 ملغ/م^2 مرتين يوميًا. بعد الزرع، يجب إعطاء الجرعة الأولى في غضون 72 ساعة، ويجب ألا تتجاوز الجرعة القصوى 2 غرام يوميًا [63].

5.5.2. الآثار الجانبية وموانع الاستعمال:

تشمل الآثار الجانبية الرئيسية انخفاض سكر الدم، وقلة الكريات البيض، وآلام الظهر، والحمى، والصداع، وإنتان الدم، وارتفاع ضغط الدم، وفقر الدم الكروموسومي، والنزيف، والتقيؤ، والغثيان، وحب الشباب، والورم الميلانيني والرعشة [64]. يُمنع استخدام ميكوفينولات موفيتيل في المرضى الذين يعانون من فرط الحساسية لهذا الدواء. يعاني الأشخاص الذين يتناولون ميكوفينولات الموفيتيل من زيادة خطر الإصابة بالأورام الخبيثة والأورام اللمفاوية، وخاصة في الجلد. يجب على المرضى تجنب أشعة الشمس ويُمنع استخدام الدواء في حال وجود أمراض في الجهاز الهضمي. يجب تناول الدواء على معدة فارغة ويُمنع تناول الشوارد متعددة التكافؤ في نفس الوقت [65]. LD 50 عن طريق الفم لميكوفينولات الموفيتيل في الفئران هي 4000 ملغ / كغ في الفئران السليمة.



الشكل (5): دواء ميكوفينولات الموفيتيل

6.2. ميزوريبين Mizoribine:

الميزوريبين هو علاج مثبط للمناعة وهو نيكليوزيد الايميدازول. وبالمقارنة مع الأزاثيوبرين، فإنه بسبب تأثيرات سمية أقل وبالتالي يستخدم كعلاج بديل من أجل تثبيط المناعة.

1.6.2. الحركية الدوائية:

يتم امتصاص الدواء بسرعة من الجهاز الهضمي ويفرز في البول بمعدل 65-100٪ من الجرعة. يعتمد إطراح الميزوريبين من الدوران بشكل كبير على النشاط الكلوي. لوحظ أيضًا وجود اختلاف كبير في التوافر الحيوي بين الأشخاص عند تناول الميزوريبين، حيث يتراوح التوافر الحيوي الفموي

للميزوريبين من 12٪ إلى 81٪ من الجرعة لدى متلقي زراعة الكلى. يبلغ عمر النصف له 3 ساعات، ويتم استقلابه بواسطة الكبد ويتم إفرازه في البول (85%) والصفراء (1%) [66].

2.6.2. طريقة العمل:

يثبط الميزوريبين تخليق الحمض النووي أثناء المرحلة S من دورة الخلية مما يؤدي إلى تأثيره المثبط للمناعة. كما يملك طريقة تأثير فريدة جدًا على الخلايا الليمفاوية تمنع تكاثرها في أنواع الخلايا الأخرى دون التدخل في تخليق البيورين. مسارات denovo وsalvage مسؤولة بشكل أساسي عن تخليق البيورين. يثبط الميزوريبين بشكل خاص مسار denovo وبالتالي يثبط تكاثر الخلايا الليمفاوية [67,68].

3.6.2. الاستطبابات:

يُستخدَم الميزوريبين في عمليات زرع الكلى وهو يملك تأثير مثبط للمناعة مشابه للأزاثيوبرين، ولكن بآثار جانبية أقل. اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي A هو حالة تتميز بالترسيب النسيجي للغلوبيولين المناعي A وتتميز سريريًا بيلة بروتينية وبيلة دموية. يقلل الميزوريبين بالاشتراك مع القشرانيات السكرية من إنتاج الغلوبيولين المناعي A مما يؤدي إلى تثبيط الاستجابة المناعية غير الطبيعية. يمكن أيضًا استخدام الميزوريبين في المرضى الذين يعانون من متلازمة الكلى الذين يُظهِرون مقاومة للستيروئيد. لوحظ عند إعطاء جرعة عالية من الميزوريبين أنه يملك فعالية كافية لعلاج المرضى الأطفال المعتمدين على الستيروئيدات والمصابين بالتهاب الكلية الذئبي. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أيضًا استخدام الميزوريبين في علاج التهاب الأوعية الدموية الكلوية والتهاب المفاصل الروماتويدي وتصلب الكبيبات [69,70].

CamScanner

4.6.2. الإعطاء:

الجرعة الفموية الأولية من الميزوريبين عند زراعة الأعضاء هي 6 ملغ/كغ/يوم تليها جرعة صيانة 10 ملغ/كغ/يوم [71]. الجرعة الفموية للبالغين في متلازمة الكلى هي 50 ملغ ثلاث مرات في اليوم. عند التهاب المفاصل الروماتويدي تكون الجرعة الفموية أيضًا 50 ملغ ثلاث مرات في اليوم. في حين أن جرعته المثبطة للمناعة في مرضى زراعة الكلى هي 1-3 ملغ/كغ/يوم.

5.6.2. الآثار الجانبية وموانع الاستعمال:

قلة الكريات البيض، وضعف نشاط الكبد، والطفح الجلدي، وارتفاع مستويات حمض البول، وفرط حمض البول في الدم والإقياء هي الآثار الجانبية الرئيسية المرتبطة باستخدام الميزوريبين. فرط الحساسية للميزوريبين هو مانع الاستعمال الرئيسي له. يزيد الإعطاء المتزامن لميزوريبين مع بيزافيبرات من خطر انحلال الربيدات [72,73].

6.6.2. المراقبة:

لضمان أن تكون جرعة الدواء في البلازما ضمن النطاق العلاجي، يجب التحقق من الجرعات التي يتناولها المريض بشكل دوري. أثناء الرعاية، يجب مراقبة مستويات حمض البول في المصل يوميًا، كما أن هناك خطر متزايد للإصابة بالأورام الخبيثة والالتهابات، ويجب الحذر عند استخدام الدواء عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات الجهاز الهضمي النشطة.



الشكل (6): دواء الميزوريبين

7.2. الليفلونوميد Leflunomide:

الليفلونوميد هو دواء مضاد للروماتيزم يعدل المرض وعلاج يساعد على تخليق البيريدين ويظهر تأثيرًا مثبطًا للمناعة[74] .

1.7.2. الحركية الدوائية:

يمتص ليفلونوميد جيدًا بعد تناوله عن طريق الفم. بعد تناول الجرعة، يتم الوصول إلى تركيز البلازما الأقصى في غضون 6-12 ساعة. يملك الدواء عمر نصف قصير يبلغ أسبوعين، وحجم توزعه هو 0.12 لتر / كغ كما أن ارتباطه ببروتينات البلازما أكبر من 99٪. بعد تناوله عن طريق الفم يخضع الدواء للاستقلاب الكبدي ويتحول إلى شكله النشط. من خلال استمرار عملية الاستقلاب والإفراز الكلوي في النهاية، بالإضافة إلى الإطراح الصفراوي المباشر، يتم التخلص من المستقلب النشط [75].

2.7.2. طريقة العمل:

بعد الإعطاء عن طريق الفم، يتم تحويل الدواء الرئيسي ليفلونوميد إلى مستقلبه النشط (A77 726)، وهو المسؤول عن التأثير العلاج للدواء. لم يتم تحديد طريقة عمل الليفلونوميد بالكامل، ولكنه يؤثر بشكل أساسي على الخلايا اللمفاوية المناعية الذاتية. وجد أن التأثيرات المثبطة للمناعة الناجمة عن الليفلونوميد تنجم بشكل أساسي عن طريق الحد من انتشار وتكاثر الخلايا اللمفاوية المناعية الذاتية. تظهر النتائج المخبرية أن الليفلونوميد يتفاعل مع دورة الخلية عن طريق تثبيط دي هيدرو أوروتات دي هيدروجيناز، وهو إنزيم يتواجد في الميتوكوندريا ويشارك في تخليق ريبونوكليوتيد بوريدين أحادي الفوسفات الذي يملك تأثير مضاد لانتشار الخلايا اللمفاوية [76].

CamScanner

3.7.2. الاستطبابات والجرعة:

يستخدم الدواء من أجل تحسين النشاط البدني وتأخير تطور التدهور العصبي، كما يستخدم لعلاج وتقليل أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي النشط (RA). يستخدم الدواء أيضاً، في متلقي زراعة الأعضاء الصلبة لتجنب الرفض الحاد والمزمن، وقد وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء كدواء يتيم لمثل هذا الاستخدام. أثناء زراعة الرئة، يمكن استخدامه عند وجود عدوى بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) [77]. جرعة التحميل للأشخاص فوق 18 عامًا والبالغين هي 100 ملغ / يوم لمدة 3 أيام.

4.7.2. الآثار الجانبية وموانع الاستعمال:

تشمل الآثار الجانبية الرئيسية الثعلبة، وآلام الظهر، والصداع، والتهاب الشعب الهوائية، وآلام البطن، وارتفاع ضغط الدم، والغثيان، وعسر الهضم، والعدوى، والطفح الجلدي، وفقدان الوزن، والإقياء، والتهاب الفم، والسعال، وألم الصدر، والتهاب الأنف، والأكزيما، والتهاب الجيوب الأنفية وجفاف الجلد. ومن الحالات التي يُمنع فيها استخدام الليفلونوميد: ضعف الكبد الشديد، وفرط الحساسية، والحمل [78,79]. تتراوح قيمة LD50 من 100 إلى 250 ملغ/كغ.



الشكل (7): دواء الليفلونوميد

8.2. أزاثيوبرين Azathioprine:

الأزاثيوبرين هو دواء 6-مركابتوبورين يستخدم في تثبيط المناعة.

1.8.2. الحركية الدوائية:

يمتص الأزاثيوبرين بشكل جيد بعد تناوله عن طريق الفم ويستغرق 1-2 ساعة كحد أقصى. يبلغ حجم توزعه 1.75 لتر/كغ وعمره النصفي 41 دقيقة [80]. يرتبط الأزاثيوبرين بالألبومين بنسبة 30%. يتحول الأزاثيوبرين إلى 6-مركابتوبورين والذي بدوره يتحول تحت تأثير إنزيم ميتيل ترانسفيراز التيوبورين إلى 6 ميتيل ميركابتوبورين (MP6). يتحول 6-MP إما إلى نوكليوتيد 6-ميثيل ثيوبورين غير النشط (6-MMP) أو حمض 6-تيوبوريا (TA) يتحول 6-MP إلى مستقلبات نشطة تعرف باسم نيوكليوتيدات 6-تيوجوانين تحت تأثير إنزيم إينوزين مونوفوسفات دي هيدروجيناز، وغوانوزين مونوفوسفات سينتاز. تفرز مستقلباته في البول [81]. يثبط الأزاثيوبرين تكاثر الخلايا التائية والبائية [82].

2.8.2. الاستطبابات:

يستخدم الأزاثيوبرين سريريًا لمنع الرفض عند زراعة القلب والكبد والجهاز البولي. كما يستخدم في علاج التهاب الأوعية الدموية والنسيج الضام واضطرابات الأمعاء الالتهابية. كما يُستطب الأزاثيوبرين في التهاب الكلية الذئبي، والوهن العضلي الشديد، والتهاب الكبد المناعي الذاتي، والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل مجهول السبب عند الأطفال [83-87].

3.8.2. الإعطاء:

لمنع رفض زرع الأعضاء، تكون الجرعة الأولية عن طريق الفم/الوريد 3-5 ملغ/كغ/يوم قبل 3 أيام على الأقل من زرع الأعضاء تليها جرعة صيانة 1-3 ملغ/كغ/يوم عبر كلا طريقي الإعطاء. الجرعة عن طريق الفم في حالة التهاب الكلية الذئبي هي 2 ملغ/كغ مرة واحدة في اليوم إما بمفرده أو بالاشتراك مع القشرانيات السكرية مع الأخذ بعين الاعتبار تقليل جرعة القشرانيات السكرية.

CamScanner

في حالة أمراض الأمعاء الالتهابية والتهاب المفاصل مجهول السبب تكون الجرعة الأولية عن طريق الفم أو الوريد 1 ملغ/كغ/يوم إما جرعة واحدة/مقسمة (كل 12 ساعة). يمكن إجراء زيادة طفيفة في الجرعة بمقدار 0.5 ملغ/كغ/يوم بعد 6-8 أسابيع من عملية الزرع ثم يتم الحفاظ على نفس الجرعة كل شهر. يجب ألا تتجاوز الجرعة القصوى 2.5 ملغ/كغ/يوم [88].

4.8.2. الآثار الجانبية وموانع الاستعمال:

تشمل الآثار الجانبية الرئيسية لأزاثيوبرين الدوخة والإقياء وتثبيط نخاع العظم (قابل للعكس) والإسهال والطفح الجلدي واللمفوما والحمى والتهاب البنكرياس. يجب ألا يتناول المرضى الأزاثيوبرين إذا كانوا يعانون من فرط الحساسية. يمنع استخدام الأزاثيوبرين بالمشاركة مع أدوية مثل الكلورامبوسيل والميلفالان والسيكلوفوسفاميد. المرضى الذين عولجوا بهذه الأدوية بالمشاركة مع الأزاتيوبرين تكون فرصة أصابتهم بالأورام الخبيثة أكبر. يحدث تفاعل بين الأزاثيوبرين والألوبيورينول، لذا يجب تقليل جرعة الأزاثيوبرين أثناء تناوله مع الألوبيورينول. يُمنع تناول اللقاحات الحية عند تناول الأزاثيوبرين [89,90].

5.8.2. السمية:

في حالة تناول جرعة زائدة من الأزاثيوبرين، يعاني الأشخاص من النزيف والالتهابات وتثبيط نخاع العظم الذي قد يؤدي إلى الوفاة. يتم التخلص من 45% من جرعة الدواء من خلال غسيل الكلى، ولكن يجب إجراء تدابير داعمة وعلاجية في حالة السمية [91].



الشكل (8): دواء الأزاثيوبرين

3. الأدوية البروتينية:

1.3. اليمتوزوماب Alemtuzumab:

اليمتوزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة مؤشب يملك إلفة عالية لمستضدات الخلايا الليمفاوية. وهذا الدواء مشتق من الحمض النووي (Campath-1H). بعد الإعطاء الوريدي، يكون التوافر الحيوي للاليمتوزوماب 100% [92]. يرتبط الشكل القابل للذوبان من اليمتوزوماب ب CD52 . مما يؤدي إلى انخفاض تركيز الدواء الحر الفعال. لا تتوفر معلومات عن ارتباط اليمتوزوماب ببروتينات أخرى [93]. يبلغ عمر النصف البلازمي لل اليمتوزوماب 6.1 يومًا في مريض سرطان الدم الليمفاوي المزمن، و8-21 يومًا عند متلقي الخلايا الجذعية و4-5 أيام عند وجود مرض التصلب المتعدد الانتكاسي المتكرر. المسار الاستقلابي للدواء هو تحلل اليمتوزوماب إلى ببتيدات صغيرة وأحماض أمينية بواسطة الإنزيمات البروتينية. يظهر اليمتوزوماب تأثيره من خلال تثبيط CD52 بشكل انتقائي وهو بروتين موجود على سطح الخلايا الليمفاوية B و T بمستوى عالٍ وبمستوى أقل على سطح الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا المشاركة في المناعة الخلقية. يتوفر محلول للإعطاء الوريدي أو تحت الجلد على شكل فيال 30 ملغ / 1 مل أو فيال 12 ملغ / 10 مل. تعتمد جرعة اليمتوزوماب على الاستخدام العلاجي المطلوب. في المرضى المصابين بالتصلب المتعدد التنكسي، يتم إعطاء عقار أليمتوزوماب بجرعة 12 ملغ/يوم لمدة 5 أيام تليها جرعة 12 ملغ/يوم لمدة 3 أيام بعد 12 شهرًا. في المرضى المصابين بسرطان الدم اللمفاوي المزمن، تكون الجرعة الأولية 3 ملغ عن طريق الوريد تليها جرعة ثانية 10 ملغ وثالثة 30 ملغ. بعد ذلك، يوصى باستخدام 30 ملغ/كغ ثلاث مرات في الأسبوع لمدة أقصاها 12 أسبوعًا. في زراعة الأعضاء الصلبة، يتم إعطاء جرعة واحدة أو جرعتين من عقار أليمتوزوماب 30 ملغ [94,95] .

CamScanner



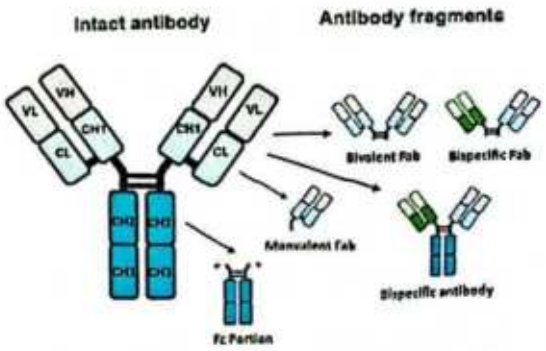
الشكل (9): دواء الأليمتوزوماب

2.3. موروموناب Muromonab :

الموروموناب هو جسم مضاد وحيد النسيلة، وهو عامل مثبط للمناعة يستخدم لتقليل الرفض لدى المرضى الذين يخضعون لزراعة الأعضاء [96]. يتم إطراحه بشكل أساسي عن طريق الارتباط بالخلايا اللمفاوية التائية. يتمتع بتوافر حيوي بنسبة 100% بعد الإعطاء الوريدي. هناك مرحلتان لتصفية الموروموناب بعد الإعطاء الوريدي. مرحلة التصفية السريعة الأولية والتي يمكن أن تُعزى إلى الارتباط بالخلايا اللمفاوية التائية والتخلص منها بواسطة الجهاز الشبكي البطاني. المرحلة الثانية من التصفية هي مرحلة بطيئة وتحدث في غضون 6–10 أيام. يبلغ عمر النصف للدواء حوالي 18 ساعة [97,98] يستخدم الدواء في عمليات زراعة الكلى والكبد والقلب. كما يُستخدم أيضًا عند علاج سرطان الدم اللمفاوي الحاد [99]. يبدي موروموناب تأثيره من خلال تأثيره على مستقبلات الخلايا التائية CD3 ويحفز إزالة مستقبلات الخلايا التائية من سطح الخلية وموت الخلايا التائية وفي النهاية يوفر الحماية للزرع ضد الخلايا التائية [100]. يتم إعطاؤه بجرعة 5 ملغ من خلال الطريق الوريدي كل يوم لمدة 10–14 يومًا [101]. قد تحدث متلازمة إفراز السيتوكين أثناء التسريب الأول مما يؤدي إلى آثار جانبية مثل الصداع والغثيان والحمى والتعب وآلام العضلات وقد يؤدي إلى لظهور حالات تهدد الحياة مثل انقطاع النفس والوذمة الرئوية المفاجئة والسكتة القلبية. كما لوحظ نقص الكريات البيض والآثار الجانبية العصبية (اعتلال الدماغ والتهاب السحايا العقيم). لوحظ تسارع الاستجابة في حالة الإعطاء المتكرر [102,103].

CamScanner

يُمنع استخدام الدواء في حالات مثل قصور القلب والصرع والحساسية وفي حالة الحمل وارتفاع ضغط الدم الشرياني غير المضبوط.. تختفي الخلايا الليمفاوية التائية بعد الإعطاء الأولي. ومع ذلك، يظهر عدد كبير من الخلايا مرة أخرى بعد عدة أيام من العلاج ولكنها لا تعبر عن جزيء CD3 بل تعبر عن جزيئات CD4 و8. إن أول مؤشر على انخفاض الاستجابة للعلاج هو ظهور الخلايا التائية إيجابية CD 3 مرة أخرى [104].



الشكل (10): بنية الموروموناب

3.3. ريتوكسيماب Rituximab:

ريتوكسيماب هو غلوبولين مناعي أحادي النسيلة من نوع غابا IgG1-فأر/إنسان. يبلغ وزنه الجزيئي حوالي 145 كيلو دالتون ويحتوي على سلسلتين ثقيلتين تتألفان من 451 حمض أميني وسلسلتين خفيفتين تتألفان من 213 حمض أميني [105]. يبلغ حجم توزعه 3.1 و4.5 لتر لدى المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي والأورام الحبيبية على التوالي. يتم استقلابه وإخراجه من الجسم عبر الجهاز الشبكي البطاني. يبلغ عمره النصفي 22 و18 و21 يومًا في ليمفوما اللاهودجكين والتهاب المفاصل الروماتويدي وسرطان الدم اللمفاوي المزمن على التوالي. يبدي عقار ريتوكسيماب فعاليته من خلال الارتباط ببروتين سطح الخلية CD 20، والذي يلعب دورًا في تدفق الكالسيوم ويسمح بتنشيط الخلايا البائية.

ويرتبط على القسم الخلوي الذي يتشكل فيه الغطاء (cap) بواسطة CD20. وبسبب وجود الغطاء، يتم تعزيز فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية التي تدمر الخلايا البائية [106]. يستخدم عقار ريتوكسيماب لعلاج أمراض المناعة الذاتية وأنواع معينة من السرطان. وهو مخصص لعلاج سرطان الدم اللمفاوي المزمن، واللمفوما اللاهودجكينية، والوهن العضلي الشديد، والتهاب المفاصل الروماتويدي، وقرحة الغشاء المخاطي الجلدي، والتهاب الأوعية الدموية [107]. يتم إعطاؤه بجرعة 375 ملغ / م ^{2} وريديًا مرة واحدة في الأسبوع (إجمالي 4-8 جرعات). في حالة سرطان الدم اللمفاوي المزمن تكون الجرعة 375 ملغ/م^2 في اليوم الأول من الدورة الأولى و500 ملغ عن طريق الوريد في اليوم الأول من الدورة الثانية إلى السادسة من العلاج الكيميائي. وفي حالة التهاب المفاصل الروماتويدي، يتم إعطاء جرعة 1000 ملغ عن طريق التسريب وتكرر بعد أسبوعين. يتم تكرار الدورة كل 24 أسبوعًا. تشمل الآثار الجانبية حدوث تخريش والتهاب في موقع التسريب، وإصابة الكلى الحادة، والسكتة القلبية، والسمية الرئوية، والتهاب الكبد B والعدوى الفيروسية الثانوية، وانسداد الأمعاء [108]. LD50 عن طريق الفم هي 27 ملغ/كغ.



الشكل (11): دواء الريتوكسيماب

4.3. بيلاتاسيبت Belatacept :

بيلاتاسيبت هو بروتين يتكون من جزء Fc من الغلوبولين المناعي البشري IgG1 المرتبط بال CTLA-4 (جزيء مهم في تنظيم تحفيز الخلايا التائية، ويمنع بشكل انتقائي عملية تنشيط الخلايا التائية). تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) في 15 يونيو 2011 [109]. يتم الوصول ل C max تبلغ 247 و139 ميكروغرام/مل بعد إعطاء 10 ملغ/كغ أولية وجرعة صيانة تبلغ 5 ملغ/كغ. حجم توزع الدواء هو 0.11 لتر/كغ بعد إعطاء جرعة 10 ملغ/كغ. يتم استقلاب الدواء إلى أحماض أمينية وببتيدات أصغر بواسطة الإنزيمات البروتينية. العمر النصفي للدواء هو 9.8 يوم. يظهر تأثير الدواء من خلال الارتباط بشكل خاص بمستقبلات CD80 و86 في الخلايا المقدمة للمستضد وبالتالي لن تتمكن الخلية التائية من الاستجابة لمستضدها. يتم إعطاؤه بجرعة أولية 10 ملغ / كغ في يوم الزرع، وتكرر الجرعة في اليوم الخامس وفي نهاية الأسابيع 2 و 4 و 8 و 12. جرعة الصيانة 5 ملغ / كغ في نهاية الأسبوع 16 بعد الزرع والتي تتكرر كل 4 أسابيع. تشمل الآثار الجانبية فقر الدم والإسهال والتهابات المسالك البولية وارتفاع ضغط الدم والسعال والصداع وآلام البطن والأرق[110-112] .



الشكل (12): دواء البيلاتاسيبت

4. إيصال المثبطات المناعية لمنع الرفض في عمليات الزرع:

شهدت الابتكارات في توصيل المثبطات المناعية لمنع رفض الزرع الخيفي تطورًا سريعًا في العقود الأخيرة. يجب أن تفي حاملات المثبطات المناعية (Immunosuppressant Carriers) بمتطلبين رئيسيين:

- توصيل جرعة مضبوطة من المثبطات المناعية مباشرة إلى العضو المستهدف خلال فترة العلاج.
- تسهيل وصول المادة الفعالة للمثبطات المناعية إلى موقع الرفض.

الأساليب التقليدية لإعطاء الأدوية بشكل جهازي، مثل التناول الفموي، الحقن الوريدي، البريتوني، العضلي، أو تحت الجلد، لا تستطيع تلبية هذه المتطلبات. ولتجاوز هذه التحديات، تم تطوير بوليمرات قابلة للتحلل (Biodegradable Polymers) مثل الهيدروجيلات(Hydrogels) ، الجسيمات الدقيقة/النانوية(Micro/Nanoparticles) ، والكريات الدقيقة (Microspheres) لتوفير مزايا في توصيل المثبطات المناعية، بما في ذلك:

- القدرة على توصيل الأدوية بشكل موضعي بمعدل ثابت.
- تقليل الجرعة المطلوبة وتعزيز فعالية الدواء.
- منع الآثار الجانبية المرتبطة بالجرعات الجهازية العالية.

بالإضافة إلى ذلك، تتمتع هذه البوليمرات بثبات جيد وتوافق حيوي عالي. وقد أظهرت العديد من الدراسات إمكانية استخدام هذه البوليمرات القابلة للتحلل كحاملات قابلة للزرع لتوصيل المثبطات المناعية، مما يظهر إمكانات واعدة في تقليل رفض الزرع.

التطبيقات الحالية لأنظمة التوصيل القابلة للزرع باستخدام البوليمرات القابلة للتحلل:

- الهيدروجيلات(Hydrogels) : تُستخدم لتوصيل الأدوية بشكل مستمر ومضبوط. يمكن حقنها أو زرعها بالقرب من موقع الزرع مثل الهيدروجيل المحمل بـ التاكروليموس

CamScanner

- ❖ الجسيمات الدقيقة/النانوية(Micro/Nanoparticles) : تُستخدم لتغليف الأدوية وإطلاقها بشكل تدريجي ويمكن تصميمها لتستهدف الخلايا المناعية بشكل مباشر.
- ❖ الكريات الدقيقة(Microspheres) : توفر إطلاقًا بطيئًا ومستمرًا للأدوية وتُستخدم في توصيل مثبطات مناعية مثل الميتوتريكسات(Methotrexate)

تتمثل فوائد استخدام البوليمرات القابلة للتحلل في مايلي:

- ❖ تقليل الآثار الجانبية: إيصال الأدوية بشكل موضعي يقلل من التعرض الجهازي.
- ❖ تحسين الفعالية: الحفاظ على تراكيز دوائية ثابتة لفترات طويلة.
- ❖ سهولة الاستخدام: يمكن تصميم هذه الأنظمة لتكون قابلة للحقن أو الزرع.
- ❖ تحسين التحكم في إطلاق الدواء: تصميم أنظمة تسمح بإطلاق الأدوية بسرعة أو ببطء حسب الحاجة.
- ❖ زيادة التوافق الحيوي: تطوير مواد أكثر أمانًا وفعالية.
- ❖ التخصيص: تصميم أنظمة توصيل مخصصة بناءً على نوع العضو المزروع وحالة المريض.

5. أنواع أنظمة توصيل مثبطات المناعة في عملية الزرع

تم ابتكار أنظمة إيصال لمثبطات المناعة لتحديد موقع إيصال الدواء وتقليل الآثار الجانبية للعلاجات بعد عملية الزرع. يمكن توصيل مثبطات المناعة من خلال أنظمة مختلفة، مثل الهلاميات المائية، والجسيمات النانوية/الدقيقة [113]، والمذيلات [114]، والكرات الدقيقة، والليبوزومات [115] (الشكل 2). فيما يلي ملخص لعدة أنظمة توصيل لمثبطات المناعة والتي تستخدم بعد عملية الزرع.

CamScanner

1.5. الهلام المائيHydrogels :

يتميز الهلام المائي بخواص محبة للماء، حيث يتكون من بوليمر شبكي ثلاثي الأبعاد، وهو قادر على الانتباج بوجود الماء، ويحتفظ بكمية كبيرة من الماء. ومن الممكن استخدامه في توصيل مثبطات المناعة لأن خصائصه الفيزيائية الفريدة تجعله يتحول من سائل إلى هلام بسبب التغيرات البيئية، مثل المحفزات الفيزيائية (درجة الحرارة والضغط والضوء) والمحفزات الكيميائية (درجة الحموضة، والأيونات، وتركيبة المذيب) [116]. يمكن تصنيع الهلام المائي لتوصيل مثبطات المناعة من البوليمرات، مثل متماثرات (حمض اللاكتيك-كو-غليكوليك) (PLGA) ، والبولي إيتيلين غليكول (PEG)، ثلاثي الغليسيريل أحادي الستيرات (TGMS) [117،118]. قد تكون هذه البوليمرات أحادية أو متعددة أو مشتركة [119]. يمكن تحسين وظيفتها من خلال دمجها مع البيتيدات أو الجسيمات النانوية [120،121].

2.5. الكرات المجهرية Microspheres:

يمكن تصنيع الكريات الدقيقة ذات الجدار المزدوج، التي يتراوح قطرها بين 1–1000 ميكرومتر، عن طريق الاستحلاب [122]. يستخدم الخبراء عادةً بوليمرات قابلة للتحلل مثل متماثرات (حمض اللاكتيك-كو-غليكوليك) ومتماثرات (حمض اللاكتيك) لصنع الكريات الدقيقة للتحكم في إطلاق الأدوية [123،124،125]. تتميز هذه الكريات بسميتها المنخفضة وقابليتها للتحلل، مما يجعلها مناسبة كنظام توصيل دوائي دون آثار جانبية. تم استخدام هذا النظام بنجاح لعلاج أمراض مختلفة عندما تكون العلاجات الفموية المزمنة غير ملائمة [126]. أحد التطبيقات الشهيرة هو تغليف التاكروليمس (TAC)، الذي أثبت فعاليته في تقليل رفض الطعم عند زراعة الأمعاء الدقيقة بالإضافة إلى زيادة وقت بقاء الطعم عند زراعة القلب لدى الفئران، مع تجنب الآثار الجانبية [127،128].

CamScanner

3.5. الجسيمات النانوية Nanoparticles:

تمت دراسة الجسيمات النانوية على نطاق واسع كناقلات لتوصيل الأدوية. تُسمى "نانو" لأن قطرها يتراوح بين 1–100 نانومتر [129]. بسبب توافقها الحيوي الممتاز وقابليتها للتحلل، تمنع جسيمات PLGAالنانوية تحلل الجزيئات الكبيرة فورًا داخل الجسم، مما يحسن استقرار الدواء المغلف. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لهذه الجسيمات بسبب حجمها الصغير أن تستهدف وتصل إلى أجزاء مختلفة من الجسم، كما يمكنها اختراق أنسجة محددة من خلال الفتحات في البطانة الداخلية للأنسجة الملتهبة أو المستقبلات الموجودة على الخلايا المستهدفة التي يتم التعبير عنها بشكل زائد [130]. هذا يؤدي إلى فعالية أفضل مقارنة بالأدوية القابلة للذوبان، مما يقلل من الجرعة المطلوبة [131]. تم الإبلاغ عن استخدام جسيمات PLGA النانوية لإطالة بقاء الطعم الخيفي [132،133].

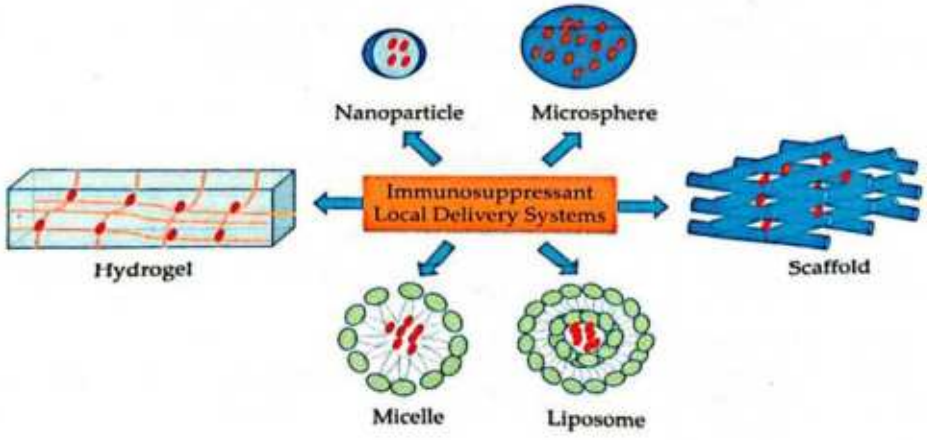
4.5. المذيلات والليبوزومات Micelles and Liposomes

المذيلات والليبوزومات هي هياكل حويصلية تتكون من الدهون وتتشكل في المحاليل المائية. على عكس الليبوزومات التي تتكون من طبقات دهنية ثنائية، تتكون المذيلات القائمة على البوليمرات من طبقات دهنية أحادية مغلقة، حيث تكون المجموعات القطبية المحبة للماء في الجانب الخارجي بينما تكون الأحماض الدهنية في الجانب الداخلي (الشكل 2). تم استخدام كل من المذيلات والليبوزومات في تطبيقات مختلفة، مثل توصيل الأدوية، العلاج الكيميائي، وتوصيل اللقاحات. في دراسة متعلقة بالزرع، قام كوبان وزملاؤه بتقليل جرعة مثبط مناعي (ديكساميثازون) عندما تم استخدامه من خلال نظام توصيل قائم على المذيلات، مما أدى إلى تقليل تكاثر الخلايا التائية غير النشطة وتمايزها من خلال تحفيز CD28 في الطعم الخيفي [134] كما تم الإبلاغ عن استخدام المذيلات النانوية في زراعة القرنية، حيث أظهرت قدرة جيدة على حماية الخلايا وامتازت بملف أمان ممتاز [135،136،137].

CamScanner

5.5. Scaffold:

يمكن أن يكون نظام توصيل السابق قابلاً للزرع أو الحقن [138]. يمكن تصنيعه من الالجينات البوليمرية، وتُستخدم غالبًا لتوصيل الخلايا وتحسين بقائها، مثل إيصال الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) من أجل التئام الجروح [139]. تتمثل مزايا نظام الإيصال السابق في حفاظه على ثبات الجسيمات النانوية، مما يقلل من التحرر السريع للأدوية المثبطة للمناعة ويحسن فعاليتها. بالإضافة إلى إطلاق الدواء بشكل مستمر، يمكن تصميم Scaffold لإطلاق الأدوية بشكل مستمر ومضبوط. قام لي وزملاؤه بتصميم نظام إيصال يحافظ على فعالية عوامل النمو والجسيمات النانوية المحملة بالمثبطات المناعية لتعزيز بقاء الخلايا الجذعية المزروعة حيث قاموا باستخدام ببتيد ذاتي التجميع (RADA16)كوحدة أساسية للهيدروجيلات، مما سمح بتثبيت الجسيمات النانوية وإطلاق الأدوية بشكل مستمر لمدة 28 يومًا كما قام مايورغا وزملاؤه بتصميم هيكل ثلاثي الأبعاد من البولي أميد مملوء بالهيدروجيل لتسهيل تخزين الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) وتوصيل المثبطات المناعية موضعيًا، مثل بروتين الغلوبولين المناعي المرتبط بالخلايا التائية السامة للخلايا (CTLA4Ig) [140] . تُستخدم هيدروجيلات الكيتوزان وهياكل Scaffold لدعم الإكسوسومات المشتقة من الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) من خلال تحسين احتباسها واستقرارها[141,142] .



الشكل (13): أنواع أنظمة إيصال المثبطات المناعية.

6. تطبيقات وآليات توصيل مثبطات المناعة القابلة للزرع لمنع رفض الطعم

تُستخدم أنواع مختلفة من مثبطات المناعة لمنع الرفض بعد عملية الزرع. وقد أفادت دراسات حديثة بوجود أنظمة إيصال مبتكرة لنقل مثبطات المناعة بنجاح (الجدول 1 والجدول 2).

الجدول 1. أحدث استخدامات الهيدروجيل كعلاج مثبط للمناعة لمنع رفض الطعم.

العالم والسنة	نظام الإيصال	البوليمير	العضو المزروع	جرعة مثبط المناعة	زيادة معدل نجاة الطعم
Gajanayake et al., 2014	Enzyme responsive hydrogel	TGMS	VCA (Orthotopic hindlimb)	TAC, 7 mg	6/6, >100 days
Dzhonova et al., 2018	Enzyme responsive hydrogel	TGMS	VCA (Orthotopic hindlimb)	TAC, 7 mg per 70 days	5/6, >280 days
Li et al., 2018	Nanoparticle-anchoring hydrogel scaffold	PLGA-PEG-maleimide	Stem cells (EPCs)	TAC, 1 mg	12/12, >14 days
Fries et al., 2019	Enzyme responsive hydrogel	TGMS	VCA (Orthotopic forelimb)	TAC, 49 mg	4/4, 56–93 days
Uehara et al., 2019	Photocrosslinkable hydrogel	Gelatin-methacryloyl	Skin	Anti-IL-6, (0.4% w/v)	5/5, MST: 23 days
Majumder et al., 2020	Microcrystalline hydrogel [1]	TFA/ thioanisole/ ethanedithiol	Heart	Tofacitinib, 750 μg	5/5, up to 160 days
Wu et al., 2021	Thermosensitive hydrogel	mPEG-PLCL/PVP	Skin	TAC, 10 mg	2/6, >30 days
Alvarado-Velez et al., 2021	Lipid microtubes agarose hydrogel	Agarose	MSC	Multimeric Fas ligand 12 μg	8/8, >6 days

CamScanner

الجدول 2. التطبيقات الحديثة للكرات الدقيقة والجسيمات النانوية كأنظمة توصيل مثبطة للمناعة لمنع رفض الطعم.

العالم والسنة	نظام الإيصال	البوليمير	العضو المزروع	جرعة مثبط المناعة	زيادة معدل نجاة الطعم
Wang et al., 2015	Microsphere	PLGA	Skin	H-2K^b/OVA257–264 monomers, 100 μg	16/16, 14–19 days
Unadkat et al., 2017	Disk microsphere	PLGA	VCA (Orthotopic hindlimb)	TAC, 40 mg	6/6, >180 days
Wei et al., 2018	Nanomicelles	PVCL-PVA-PEG	Cornea	RAPA, 3 × 0.05 mg/day	18/20, >60 days
Kuppan et al., 2019	Micelles	PLGA	Islet	Dexametasone, 2 mg	8/10, >60 days
Liu et al., 2019	Nanomicelles	NH2-PEG-b-PLA and mPEG-b-PLA	Cornea	TAC, 87.5 μg/day	10/10, MST: 27.5 days
Shah et al., 2019	Nanoparticles	PLG	Skin	ECDI peptide, 3 mg	6/6, >90 days
Wang et al., 2020	Microsphere	PLGA	VCA (Orthotopic hind-limb)	TAC, MMF, PDNN, 6 mg, 300 mg, 60 mg	6/6, >150 days
Deng et al., 2021	Nanoparticles	PLGA	Heterotopic abdominal heart	TAC, 3 mg/kg	3/6, >28 days

CamScanner

7. الفعالية والكفاءة مقارنة بالإدارة التقليدية للأدوية

تعتبر الفعالية والكفاءة من العوامل بالغة الأهمية عند إعطاء الأدوية. على الرغم من أن طرق الإعطاء التقليدية للمثبطات المناعية تؤدي إلى تثبيط الاستجابة المناعية إلا أن الجرعات المستخدمة قد لا تكون مثالية. دون مساعدة المواد الحيوية التي يمكنها الحفاظ على تحرر الأدوية على المدى الطويل، لن تكون تأثيرات هذه الأدوية طويلة الأمد في المتلقي[143] . تؤدي طرق الإعطاء التقليدية للمثبطات المناعية لظهور العديد من المشاكل مثل الحاجة إلى إعطاء جرعات عالية بشكل متكرر بالإضافة إلى التفاوت في الاستجابة بين المرضى وفي المريض نفسه حيث يحدث تفاوت كبير في تعرض المرضى للأدوية بسبب ظروف سريرية مختلفة مثل الالتهابات الجهازية، النزيف، والصدمة[144] . وأيضاً معظم المثبطات المناعية التي تُعطى بشكل جهازي قد تسبب آثارًا جانبية خطيرة حيث أن الاختلاف في امتصاص الأدوية يعطل استقلاب البروتينات ويؤدي إلى فقدان وظائف الأعضاء في المراحل المبكرة بعد الزرع، قد يسبب ذلك حدوث سمية كلوية.[144] ويزيد أيضًا من خطر الإصابة بالعدوى [145] أو السرطان.[146] كما أن التراكيز العالية من المثبطات المناعية قد تكون سامة للخلايا الجذعية[85] وقد يفشل المرضى في الالتزام بالعلاج على المدى الطويل، مما يؤثر على فعالية المثبطات المناعية [147]. للتغلب على المشاكل المرتبطة بطرق الإعطاء التقليدية للمثبطات المناعية، أصبح التوصيل الموضعي والمستمر لهذه الأدوية أمرًا ضروريًا. تُعد أنظمة التوصيل للمثبطات المناعية خياراً أكثر أمانًا لإعطاء هذه الأدوية.

مزايا التوصيل الموضعي مقارنة بطرق الإعطاء الجهازية:

- قمع الاستجابة المناعية الخيفية (alloimmune response) بشكل فعال: مع دمج المثبطات المناعية في أنظمة توصيل موضعية مثل الهيدروجيل، يتم قمع الاستجابة المناعية الخيفية بشكل كبير دون آثار جانبية جهازية.
- الإطلاق المستمر للأدوية: يمكن لنظام التوصيل الموضعي المحمل بالمثبطات المناعية إطلاق الدواء بشكل مستمر لمدة شهر أو أكثر، اعتمادًا على الجرعة الأولية التي يتم

CamScanner

إعطاؤها في اليوم الأول، على الرغم من حدوث إطلاق سريع (burst release) في الفترة المبكرة بعد الحقن، إلا أن الدواء يتم إطلاقه ببطء واستقرار على المدى الطويل.

- تحسين نتائج الزرع: أظهرت الدراسات أن الحقن الواحد لنظام التوصيل الموضعي لا يحسن فقط نتائج الطعم الخيفي، بل يحافظ أيضًا على وظائف الكلى دون حدوث أورام خبيثة أو عدوى انتهازية مقارنة بطرق الإعطاء الجهازية[148،149]
- تقليل مشكلة عدم الالتزام بالعلاج: مع هذه المزايا، يمكن التغلب على مشكلة عدم التزام المرضى بالعلاج على المدى الطويل[150،151] .

لكن يبقى هناك عائق وحيد وهو أن أنظمة إيصال الدواء تحتاج تكاليف إضافية مقارنة بطرق الإعطاء التقليدية [152،153].

الجدول 3. مقارنة بين إعطاء الأدوية المثبطة للمناعة جهازياً وموضعياً.

الإعطاء الموضعي	الإعطاء الجهازي	
زيادة أولية ثم استقرار	متقلب	التركيز في الدم
أقل	أكثر	التأثيرات الجانبية
أقل	أكثر	مطاوعة المرضى
قليل	كبير	تكرار الجرعات
أعلى	أقل	فعالية الدواء
أقل	أعلى	جرعة الدواء
يوجد	لايوجد	التكلفة الإضافية

CamScanner

الحالات السريرية:

الحالة السريرية الأولى:

المعلومات الأساسية:

- ❖ الاسم: م.خ
- ❖ العمر : 45 عامًا
- ❖ الجنس: ذكر
- ❖ التشخيص الأساسي: فشل كلوي نهائي ناتج عن اعتلال الكلى السكري.
- ❖ نوع الزراعة: كلية من متبرع متوفى (غير قريب).

التاريخ المرضي:

- ❖ تم تشخيص المريض بالسكري من النوع الثاني منذ 15 عامًا.
- ❖ تطور اعتلال الكلى السكري إلى فشل كلوي نهائي، مما استدعى الغسيل الكلوي لمدة 3 سنوات.
- ❖ الفحص النسيجي قبل الزرع: توافق جزئي في مستضدات HLA بين المتبرع والمتلقي

البروتوكول العلاجي بعد الزراعة (الأدوية كابتات المناعة:)

مرحلة التحريض(Induction Therapy) :

- ❖ اليمتوزوماب جرعتان (30 ملغ) في يوم الزراعة وفي اليوم 14 من الزراعة.

الصيانة(Maintenance Therapy) :

- ❖ تاكروليمس (Tacrolimus) جرعة ابتدائية 0.1 ملغ/كغ/يوم
- ❖ مايكوفينولات موفيتيل 1000 ملغ مرتين يوميًا.
- ❖ بريدنيزون (Prednisone) 20 ملغ/يوم، مع تخفيض تدريجي إلى 5 ملغ/يوم خلال 6 أشهر.

CamScanner

تحاليل المراقبة:

- ❖ تحليل :dd-cfDNA لرصد تلف أنسجة الكلى المزروعة عبر قياس الحمض النووي الخلوي الحر في الدم. ارتفاعه فوق 1% يشير إلى خطر رفض العضو.
- ❖ فحص وظائف الكلى: الكرياتينين، اليوريا، وتصفية الكرياتينين.
- ❖ مستويات الأدوية: تاكروليمس وMMF لتجنب السمية أو نقص الفعالية.

التطورات السريرية والمضاعفات:

الأسبوع الأول بعد الزرع:

تحسن ملحوظ في وظائف الكلى (الكرياتينين: 1.2 ملغ/دل).

ظهور أعراض رفض حاد خلوي: ارتفاع مفاجئ في الكرياتينين (2.5 ملغ/دل)، وارتفاع dd-cfDNA إلى 2.3%.

لذلك تم زيادة جرعة التاكروليمس للوصول لمستوى 12 نانوغرام/مل.

إعطاء جرعة عالية من ميثيل بريدنيزولون (500 ملغ/يوم لمدة 3 أيام).

الشهر الثالث:

استقرار وظائف الكلى (الكرياتينين: 1.4 ملغ/دل).

ظهور عدوى بكتيرية (التهاب المسالك البولية) بسبب تثبيط المناعة.

لذلك تم تخفيض جرعة MMF إلى 500 ملغ مرتين يوميًا.

علاج العدوى بـ سيبروفلوكساسين وفقًا لنتائج الزرع البكتيري.

CamScanner

الشهر السادس:

ارتفاع dd-cfDNA إلى 1.8% دون أعراض سريرية، مما يشير إلى رفض تحت سريري.

لذلك تم تبديل التاكروليمس إلى سيروليمس (Sirolimus) لتقليل السمية الكلوية.

وتم إضافة إيفيروليمس (Everolimus) لدعم التثبيط المناعي.

النتائج النهائية بعد عام:

وظائف الكلى: مستقرة (الكرياتينين: 1.3 ملغ/دل).

مستويات :dd-cfDNA أقل من 0.5%، مما يشير إلى قبول العضو.

متابعة المريض : عودة المريض إلى العمل، وتم التحكم في نسبة السكر في الدم بشكل جيد.

CamScanner

الحالة السريرية الثانية:

معلومات المريض:

- الاسم: س.ع
- العمر: 28 عامًا
- الجنس: ذكر
- المهنة: مدرس
- الحالة الاجتماعية: متزوج

الشكوى الرئيسية:

- إسهال دموي مُتكرر (6–8 مرات/يوم) مصحوب بمخاط.
- ألم بطني تشنجي في الربع السفلي الأيسر.
- فقدان وزن غير مقصود (7 كغ خلال 3 أشهر).
- إرهاق عام وضعف في التركيز.

التاريخ المرضي:

تم تشخيص المريض بالتهاب القولون التقرحي (Ulcerative Pancolitis) قبل 3 سنوات.

تلقى علاجًا ابتدائيًا بالـ ميسالازين 4.8 (Mesalazine) غ/يوم + بريدنيزون 40 ملغ/يوم، مع تحسن جزئي.

2021 :استخدم إنفليكسيماب (Infliximab) لمدة 8 أشهر، لكن توقف بسبب تكوُّن أجسام مضادة.

2022: تحول إلى أداليموماب (Adalimumab)، لكن استجابة المريض للعلاج كانت محدودة.

CamScanner

الفحص السريري:

الفحص العام:

- ❖ الوزن: 62 كجم (مؤشر كتلة الجسم: 20.1).
- ❖ شحوب، جفاف خفيف.

فحص البطن:

- ❖ ألم عند الجس في الربع السفلي الأيسر.
- ❖ عدم وجود علامات انسداد أو تضخم كبد/طحال.

المستقيم:

- ❖ التهاب مخاطية المستقيم (Proctitis) مع وجود تقرحات سطحية.

الفحوص التي خضع لها المريض:

الفحوص المخبرية:

- ❖ الهيموجلوبين: 9.8 غ/دل (فقر دم)
- ❖ CRP: 48 ملغ/ لتر (مرتفع)
- ❖ WBC: 11.2×10^3 /ميكرولتر
- ❖ براز: دم خفي إيجابي، لا طفيليات.

تنظير القولون: التهاب شامل مع تقرحات في القولون السيني والمستقيم.

خزعة نسيجية: أكدت التهاب القولون التقرحي دون وجود خلل في التنسج.

CamScanner

الخطة العلاجية:

أزاثيوبرين:(Azathioprine)

الجرعة: 1.5 ملغ/كغ/يوم (100 ملغ/يوم).

السبب: فشل العلاجات البيولوجية، الحاجة لتقليل الاعتماد على الستيرويدات.

سلفات الحديد الوريدي: لعلاج فقر الدم.

بروبيوتيك: لتحسين التوازن البكتيري.

متابعة المريض:

تحسنت حالة المريض وتراجعت التقرحات والالتهاب، أفاد المريض بالارتياح بعد الاستمرار بتناول الدواء لمدة 6 أشهر .

- اختفاء الإسهال الدموي، عودة الوزن إلى 67 كجم.
- CRP: 8 ملغ/ لتر (مرتفع)
- WBC: 4.1×10^3 /ميكرولتر
- ALT/AST : 35/28 U/L

CamScanner

References

1. Stahn C., Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. Nature Clinical Practice Rheumatology. 2008;4(10):525–533. doi: 10.1038/ncprheum0898. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. Claro B., Bastos M., Garcia-Fandino R. Peptide Applications in Biomedicine, Biotechnology and Bioengineering. Elsevier; 2018. Design and applications of cyclic peptides; pp. 87–129. [Google Scholar]
3. Kemmner S., et al. Cyclosporine as a preferred calcineurin inhibitor in renal allograft recipients with COVID-19 infection. Kidney International. 2020;98(2):507–508. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.024. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Lahiani-Skiba M., et al. Enhanced dissolution and oral bioavailability of cyclosporine A: Microspheres based on αβ-cyclodextrins polymers. Pharmaceutics. 2018;10(4):285. doi: 10.3390/pharmaceutics10040285. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Sasano M., et al. Analytical performance evaluation of the Elecsys®Cyclosporine and Elecsys®Tacrolimus assays on the cobas e411 analyzer. Practical Laboratory Medicine. 2017;8:10–17. doi: 10.1016/j.plabm.2017.03.001. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Minami K., et al. Species differences in the drug–drug interaction between atorvastatin and cyclosporine: In vivo study using a stable isotope-IV method in rats and dogs. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020:105409. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105409. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7. Liddicoat A.M., Lavelle E.C. Modulation of innate immunity by cyclosporine A. Biochemical Pharmacology. 2019;163:472–480. doi: 10.1016/j.bcp.2019.03.022. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
8. Masi S., et al. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. Vascular Pharmacology. 2019;115:84–88. doi: 10.1016/j.vph.2019.02.002. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
9. Pradier A., et al. Small-molecule immunosuppressive drugs and therapeutic immunoglobulins differentially inhibit NK cell effector functions in vitro. Frontiers in Immunology. 2019;10:556. doi: 10.3389/fimmu.2019.00556. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Tapia C., Basehore B.M., Zito P.M. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; 2020. Cyclosporine. [Google Scholar]
11. Ponticelli C., Glassock R.J. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: A critical review. Journal of Nephrology. 2019:1–20. doi: 10.1007/s40620-019-00602-5. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
12. Xin G.L.L., et al. Current status on immunological therapies for type 1 diabetes mellitus. Current Diabetes Reports. 2019;19(5):22. doi: 10.1007/s11892-019-1144-3. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
13. Sun S.L., et al. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. British Journal of Dermatology. 2019;181(6):1166–1176. doi: 10.1111/bjd.17898. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
14. Tapia C., Nessel T.A., Zito P.M. STATpearls. StatPearls Publishing, LLC; Treasure Island, FL: 2020. Cyclosporine. [Google Scholar]

CamScanner

15. Pal P., Giri P.P., Sinha R. Cyclosporine in resistant systemic arthritis-A cheaper alternative to biologics. Indian Journal of Pediatrics. 2019;86(7):590–594. doi: 10.1007/s12098-019-02912-9. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
16. Shin H.S., Grgic I., Chandraker A. Novel targets of immunosuppression in transplantation. Clinics in Laboratory Medicine. 2019;39(1):157–169. doi: 10.1016/j.cll.2018.10.008. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
17. Çamlar S.A., Soylu A., Kavukçu S. Cyclosporine in pediatric nephrology. Iranian Journal of Kidney Diseases. 2018;12(6) [PubMed] [Google Scholar]
18. Boh E., Joselow A., Stumpf B. In: Weinberg JM, Lebwohl M (Eds.) Advances in Psoriasis. Weinberg J.M., Lebwohl M., editors. Springer; Cham: 2021. Traditional systemic therapy I: Methotrexate and cyclosporine; pp. 103–118. [Google Scholar]
19. Ng Q.X., et al. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Journal of Inflammation Research. 2018;11:135. doi: 10.2147/JIR.S160964. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
20. Bertocchio J.-P., et al. Safety of eplerenone for kidney-transplant recipients with impaired renal function and receiving cyclosporine A. PLoS One. 2016;11(4) doi: 10.1371/journal.pone.0153635. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21. Jia Y., et al. Optimal sampling time-point for cyclosporin A concentration monitoring in heart transplant recipients. Experimental and Therapeutic Medicine. 2018;16(5):4265–4270. doi: 10.3892/etm.2018.6711. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Tafazoli A., et al. Evaluation of cyclosporine pharmacokinetic, monitoring, and dosing parameters for GVHD prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR. 2019;18(Special Issue):302–314. doi: 10.22037/ijpr.2020.112111.13539. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Alrashedi M.G., et al. Impact of thymoquinone on cyclosporine A pharmacokinetics and toxicity in rodents. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2018;70(10):1332–1339. doi: 10.1111/jphp.12943. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
24. Fan J., et al. The pharmacokinetic prediction of cyclosporin A after coadministration with Wuzhi capsule. AAPS PharmSciTech. 2019;20(6):247. doi: 10.1208/s12249-019-1444-6. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
25. Yu M., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. Current Drug Metabolism. 2018;19(6):513–522. doi: 10.2174/1389200219666180129151948. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
26. Yoshikawa N., et al. Role of FK506 binding protein on tacrolimus distribution in red blood cells. Pharmaceutical Research. 2020;37(7):1–8. doi: 10.1007/s11095-020-02875-z. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
27. Kalt D.A. Tacrolimus: A review of laboratory detection methods and indications for use. Laboratory Medicine. 2017;48(4):e62–e65. doi: 10.1093/labmed/lmx056. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
28. Akbari M., et al. Topical tacrolimus as an adjunct to conventional therapy for stromal herpetic keratitis: A randomized clinical trial. Journal of Ophthalmic & Vision Research. 2019;14(4):400. doi: 10.18502/jovr.v14i4.5437. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

CamScanner

29. Saffari T., et al. Exploring the neuroregenerative potential of tacrolimus. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2019;12(11):1047–1057. doi: 10.1080/17512433.2019.1675507. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
30. Shamilin S., et al. A comparative study of once daily versus twice daily tacrolimus in liver transplantation. Journal of Young Pharmacists. 2017;9(4):605. [Google Scholar]
31. Han Y., et al. Prediction of tacrolimus dosage in the early period after heart transplantation: A population pharmacokinetic approach. Pharmacogenomics. 2019;20(01):21–35. doi: 10.2217/pgs-2018-0116. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
32. Dordal Culla M., et al. Treating COVID-19: Review of drug hypersensitivity reactions. Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology. 2020;30(6):385–399. doi: 10.18176/jiaci.0588. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
33. Taghvaye-Masoumi H., Sadeghi K., Hadjibabaie M. Successful switch to oral tacrolimus in a patient with hypersensitivity reaction to parenteral vitamin K, cyclosporine, and tacrolimus: A case report. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2020;26(4):986–988. doi: 10.1177/1078155219869442. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
34. Fröhlich E. Understanding and preventing adverse effects of Tacrolimus metabolization in transplant patients. Current Drug Metabolism. 2019;20(13):1039–1040. doi: 10.2174/1389200219666180806154433. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
35. Pham P.-T.T., et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): An overview. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2011;4:175. doi: 10.2147/DMSO.S19027. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36. Nankivell B.J., et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity through the lens of longitudinal histology: Comparison of cyclosporine and tacrolimus eras. Transplantation. 2016;100(8):1723–1731. doi: 10.1097/TP.0000000000001243. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
37. Andrews L.M., et al. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2017;13(12):1225–1236. doi: 10.1080/17425255.2017.1395413. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
38. Zwart T.C., et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus and mycophenolic acid in outpatient renal transplant recipients using a volumetric dried blood spot sampling device. British Journal of Clinical Pharmacology. 2018;84(12):2889–2902. doi: 10.1111/bcp.13755. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
39. Jouve T., et al. An update on the safety of tacrolimus in kidney transplant recipients, with a focus on tacrolimus minimization. Expert Opinion on Drug Safety. 2019;18(4):285–294. doi: 10.1080/14740338.2019.1599858. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
40. Moes D.J.A., Guchelaar H.-J., de Fijter J.W. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. Drug Discovery Today. 2015;20(10):1243–1249. doi: 10.1016/j.drudis.2015.05.006. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
41. Vitiello D., et al. Effect of everolimus on the immunomodulation of the human neutrophil inflammatory response and activation. Cellular & Molecular Immunology. 2015;12(1):40–52. doi: 10.1038/cmi.2014.24. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

CamScanner

42. Zoncu R., Efeyan A., Sabatini D.M. mTOR: From growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2011;12(1):21–35. doi: 10.1038/nrm3025. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
43. Yoon H.-Y., et al. Efficacy and safety of low-dose Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2018;13(1):1–8. doi: 10.1186/s13023-018-0946-8. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
44. Mallat S.G., et al. CMV and BKPyV infections in renal transplant recipients receiving an mTOR inhibitor–based regimen versus a CNI-based regimen: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12(8):1321–1336. doi: 10.2215/CJN.13221216. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
45. Dantal J., et al. Sirolimus for secondary prevention of skin cancer in kidney transplant recipients: 5-year results. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(25):2612–2620. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6691. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
46. Ghasemi G., et al. Sirolimus dose requirement in kidney transplant recipients in Iran. Iranian Journal of Kidney Diseases. 2020;14(6) [PubMed] [Google Scholar]
47. El-Chemaly S., et al. Sirolimus and autophagy inhibition in lymphangioleiomyomatosis: Results of a phase I clinical trial. Chest. 2017;151(6):1302–1310. doi: 10.1016/j.chest.2017.01.033. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
48. Merkel S., et al. Transplantation Proceedings. Elsevier; 2006. Side effects of sirolimus. [Google Scholar]
49. Chang G.J., et al. Experience with the use of sirolimus in liver transplantation—Use in patients for whom calcineurin inhibitors are contraindicated. Liver Transplantation. 2000;6(6):734–740. doi: 10.1053/jlts.2000.19023. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
50. Adams D.M., et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. Pediatrics. 2016;137(2) doi: 10.1542/peds.2015-3257. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
51. Moes D.J.A., et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of everolimus in renal transplant patients. Clinical Pharmacokinetics. 2012;51(7):467–480. doi: 10.2165/11599710-000000000-00000. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
52. Bilbao I., et al. Renal function improvement in liver transplant recipients after early everolimus conversion: A clinical practice cohort study in Spain. Liver Transplantation. 2015;21(8):1056–1065. doi: 10.1002/lt.24172. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
53. French J.A., et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. The Lancet. 2016;388(10056):2153–2163. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
54. Saliba F., et al. Conversion to everolimus in maintenance liver transplant patients: A multicenter, retrospective analysis. Liver Transplantation. 2011;17(8):905–913. doi: 10.1002/lt.22292. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
55. Casanovas T., Argudo A., Pena-Cala M. Transplantation Proceedings. Elsevier; 2011. Everolimus in clinical practice in long-term liver transplantation: An observational study. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

CamScanner

56. Pascual J., et al. Recommendations for the use of everolimus in de novo kidney transplantation: False beliefs, myths and realities. Nefrología. 2017;37(3):253–266. doi: 10.1016/j.nefro.2016.11.007. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
57. Tönshoff B., et al. Pediatric aspects of therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in renal transplantation. Transplantation Reviews. 2011;25(2):78–89. doi: 10.1016/j.trre.2011.01.001. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
58. Lamba V., et al. PharmGKB summary: Mycophenolic acid pathway. Pharmacogenetics and Genomics. 2014;24(1):73. doi: 10.1097/FPC.0000000000000010. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
59. Villarroel M.C., Hidalgo M., Jimeno A. Mycophenolate mofetil: An update. Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998) 2009;45(7):521–532. doi: 10.1358/dot.2009.45.7.1384878. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
60. Park H. The emergence of mycophenolate mofetilin dermatology: From its roots in the world of organ transplantation to its versatile role in the dermatology treatment room. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2011;4(1):18. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
61. Sagcal-Gironella A.C.P., et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism. Elsevier; 2011. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid and their relation to response to therapy of childhood-onset systemic lupus erythematosus. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
62. Broen J.C., van Laar J.M. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: Mechanisms in rheumatology. Nature Reviews Rheumatology. 2020;16(3):167–178. doi: 10.1038/s41584-020-0374-8. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
63. Roberts S.K., et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune hepatitis and suboptimal outcomes after standard therapy. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2018;16(2):268–277. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.063. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
64. Kim J.H., et al. Increased exposure of tacrolimus by co-administered mycophenolate mofetil: Population pharmacokinetic analysis in healthy volunteers. Scientific Reports. 2018;8(1):1–9. doi: 10.1038/s41598-018-20071-3. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
65. Kaltenborn A., Schrem H. Mycophenolate mofetil in liver transplantation: A review. Annals of Transplantation. 2013;18:685–696. doi: 10.12659/AOT.889299. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
66. Dias-Polak D., Bergman R., Avitan-Hersh E. Mycophenolate mofetil therapy in adult patients with recalcitrant atopic dermatitis. Journal of Dermatological Treatment. 2019;30(1):49–51. doi: 10.1080/09546634.2018.1468068. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
67. Murakami T., Mori N. Involvement of multiple transporters-mediated transports in mizoribine and methotrexate pharmacokinetics. Pharmaceuticals. 2012;5(8):802–836. doi: 10.3390/ph5080802. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
68. Liu L., et al. Transplantation proceedings. Elsevier; 2018. Population pharmacokinetic analysis of mizoribine in Chinese renal transplant recipients. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
69. Wang X., et al. Treatment of membranous nephropathy with mizoribine: A control trial. Life Sciences. 2016;154:75–78. doi: 10.1016/j.lfs.2016.04.012. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

CamScanner

70. Kawasaki Y. Mizoribine: A new approach in the treatment of renal disease. Clinical and Developmental Immunology. 2009;2009 doi: 10.1155/2009/681482. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
71. Shiraishi K., et al. Mizoribine is as effective as methotrexate for the treatment of polymyalgia rheumatica: A retrospective case series analysis. Archives of Rheumatology. 2018;33(3):302. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6418. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
72. Ushigome H., et al. Transplantation Proceedings. Elsevier; 2016. Efficacy and safety of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroids in renal transplantation: A Japanese multicenter study. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
73. Shi Y., et al. Transplantation Proceedings. Elsevier; 2017. Comparison of mizoribine and mycophenolate mofetil with a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in living-donor kidney transplantation recipients: a retrospective study in China. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
74. Akioka K., et al. Transplantation Proceedings. Elsevier; 2017. Hyperuricemia and acute renal failure in renal transplant recipients treated with high-dose mizoribine. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
75. Jaw J., Hill P., Goodman D. Combination of Leflunomide and Everolimus for treatment of BK virus nephropathy. Nephrology. 2017;22(4):326–329. doi: 10.1111/nep.12948. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
76. Bergner R., et al. Leflunomide in dialysis patients with rheumatoid arthritis—A pharmacokinetic study. Clinical Rheumatology. 2013;32(2):267–270. doi: 10.1007/s10067-012-2122-1. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
77. Alcorn N., Saunders S., Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide. Drug Safety. 2009;32(12):1123–1134. doi: 10.2165/11316650-000000000-00000. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
78. Silva J.T., et al. Experience with leflunomide as treatment and as secondary prophylaxis for cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: A case series and review of the literature. Clinical Transplantation. 2018;32(2):e13176. doi: 10.1111/ctr.13176. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
79. Boyd A.S. Leflunomide in dermatology. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;66(4):673–679. doi: 10.1016/j.jaad.2011.08.025. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
80. *Singer O., Gibofsky A. Methotrexate versus leflunomide in rheumatoid arthritis: What is new in 2011? Current Opinion in Rheumatology. 2011;23(3):288–292. doi: 10.1097/BOR.0b013e328344f2e4.* [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
81. Colombel J.-F., et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: A post hoc analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019;17(8):1525–1532.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.033. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
82. Lin R., et al. Population pharmacokinetics of azathioprine active metabolite in patients with inflammatory bowel disease and dosage regimens optimisation. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2021;128(3):482–492. doi: 10.1111/bcpt.13530. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
83. Alhabbab R.Y., et al. Regulatory B cells: Development, phenotypes, functions, and role in transplantation. Immunological Reviews. 2019;292(1):164–179. doi: 10.1111/imr.12800. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
84. Horneff G. Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Expert Opinion on Drug Safety. 2015;14(7):1111–1126. doi: 10.1517/14740338.2015.1042453. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

CamScanner

85. Björnsson E.S., et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine induced liver injury: Clinical features and outcomes. Journal of Clinical Gastroenterology. 2017;51(1):63. doi: 10.1097/MCG.0000000000000568. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
86. Sanders M.L., et al. Clinical and genetic factors associated with cutaneous squamous cell carcinoma in kidney and heart transplant recipients. Transplantation direct. 2015;1(4):e13. doi: 10.1097/TXD.0000000000000521. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
87. Shah S., Verma P. Overview of pregnancy in renal transplant patients. International Journal of Nephrology. 2016;2016 doi: 10.1155/2016/4539342. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
88. Montante A., et al. Cost-effectiveness of rituximab versus azathioprine for maintenance treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Clinical and Experimental Rheumatology. 2019;37(Supl 117):S137–S143. [PubMed] [Google Scholar]
89. Mohammadi O., Kassim T.A. 2019. Azathioprine. [PubMed] [Google Scholar]
90. Fuggle N.R., et al. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;72(1):108–114. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.048. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
91. Ahmed A.R., et al. First line treatment of pemphigus vulgaris with a novel protocol in patients with contraindications to systemic corticosteroids and immunosuppressive agents: Preliminary retrospective study with a seven year follow-up. International Immunopharmacology. 2016;34:25–31. doi: 10.1016/j.intimp.2016.02.013. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
92. Ghalamkari M., et al. Azathioprine-induced severe bone marrow suppression. Case Reports in Clinical Practice. 2019:9–13. [Google Scholar]
93. Hale G., et al. Blood concentrations of alemtuzumab and antiglobulin responses in patients with chronic lymphocytic leukemia following intravenous or subcutaneous routes of administration. Blood. 2004;104(4):948–955. doi: 10.1182/blood-2004-02-0593. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
94. Berger T., et al. Alemtuzumab use in clinical practice: Recommendations from European multiple sclerosis experts. CNS Drugs. 2017;31(1):33–50. doi: 10.1007/s40263-016-0394-8. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
95. Marsh R.A., et al. Peri-transplant Alemtuzumab levels IMPACT ACUTE Gvhd, MIXED Chimerism, and Lymphocyte recovery following reduced intensity conditioning with Alemtuzumab, Fludarabine, and Melphalan. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2016;22(3):S337. doi: 10.1182/blood-2015-07-659672. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
96. Clatworthy M.R., et al. Subcutaneous administration of alemtuzumab in simultaneous pancreas-kidney transplantation. Transplantation. 2007;84(12):1563–1567. doi: 10.1097/01.tp.0000295718.55669.3a. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
97. Midtvedt K., et al. Individualized T cell monitored administration of ATG versus OKT3 in steroid-resistant kidney graft rejection. Clinical Transplantation. 2003;17(1):69–74. doi: 10.1034/j.1399-0012.2003.02105.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

CamScanner

98. Morrison S.L. Transfectomas provide novel chimeric antibodies. Science. 1985;229(4719):1202–1207. doi: 10.1126/science.3929380. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
99. Boulianne G.L., Hozumi N., Shulman M.J. Production of functional chimaeric mouse/human antibody. Nature. 1984;312(5995):643–646. doi: 10.1038/312643a0. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
100. Gramatzki M., et al. Therapy with OKT3 monoclonal antibody in refractory T cell acute lymphoblastic leukemia induces interleukin-2 responsiveness. Leukemia. 1995;9(3):382–390. [PubMed] [Google Scholar]
101. Woo T.M., Robinson M.V. Pharmacotherapeutics for Advanced Practice Nurse Prescribers. FA Davis; 2015. [Google Scholar]
102. Hooks M.A., Wade C.S., Millikan W.J., Jr. Muromonab CD-3: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use in transplantation. Pharmacotherapy. 1991;11(1):26–37. [PubMed] [Google Scholar]
103. Bhorade S.M., Stern E. Immunosuppression for lung transplantation. Proceedings of the American Thoracic Society. 2009;6(1):47–53. doi: 10.1513/pats.200808-096GO. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
104. Abramowicz D., et al. Release of tumor necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients. Transplantation. 1989;47(4):606–608. doi: 10.1097/00007890-198904000-00008. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
105. Colvin R., et al. Transplantation Proceedings. Elsevier Science Inc.; New York, NY, USA: 1983. Circulating T-cell subsets in 72 human renal-allograft recipients-the OKT4 +/OKT8 + cell ratio correlates with reversibility of graft injury and glomerulopathy. [Google Scholar]
106. Tandan R., et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. Muscle & Nerve. 2017;56(2):185–196. doi: 10.1002/mus.25597. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
107. Rudnicka D., et al. Rituximab causes a polarization of B cells that augments its therapeutic function in NK-cell–mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity. Blood. 2013;121(23):4694–4702. doi: 10.1182/blood-2013-02-482570. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
108. Azrieh B., et al. Rituximab twice weekly for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a critically Ill patient with acute respiratory distress syndrome. Case Reports in Oncology. 2020;13(1):153–157. doi: 10.1159/000505236. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
109. Ollier L., et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. Annals of Internal Medicine. 2009;150(6):430–431. doi: 10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00026. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
110. Vincenti F., et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. New England Journal of Medicine. 2016;374(4):333–343. doi: 10.1056/NEJMoa1506027. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
111. Wekerle T., Grinyó J.M. Belatacept: From rational design to clinical application. Transplant International. 2012;25(2):139–150. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01386.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
112. Garnock-Jones K.P. Belatacept. BioDrugs. 2012;26(6):413–424. doi: 10.2165/11208900-000000000-00000. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
113. Yuan, X.-B.; Yuan, Y.-B.; Jiang, W.; Liu, J.; Tian, E.-J.; Shun, H.-M.; Huang, D.-H.; Yuan, X.-Y.; Li, H.; Sheng, J. Preparation of rapamycin-loaded chitosan/PLA

CamScanner

nanoparticles for immunosuppression in corneal transplantation. Int. J. Pharm. 2008, 349, 241–248. [Google Scholar] [CrossRef]
114. Wang, Y.; Wang, C.; Fu, S.; Liu, Q.; Dou, D.; Lv, H.; Fan, M.; Guo, G.; Luo, F.; Qian, Z. Preparation of Tacrolimus loaded micelles based on poly(ε-caprolactone)–poly(ethylene glycol)–poly(ε-caprolactone). Int. J. Pharm. 2011, 407, 184–189. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
115. Alemdar, A.Y.; Sadi, D.; McAlister, V.C.; Mendez, I. Liposomal Formulations of Tacrolimus and Rapamycin Increase Graft Survival and Fiber Outgrowth of Dopaminergic Grafts. Cell Transplant. 2004, 13, 263–271. [Google Scholar] [CrossRef]
116. Ahmed, E.M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. J. Adv. Res. 2015, 6, 105–121. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
117. Dzhonova, D.V.; Olariu, R.; Leckenby, J.; Banz, Y.; Prost, J.-C.; Dhayani, A.; Vemula, P.K.; Voegelin, E.; Taddeo, A.; Rieben, R. Local Injections of Tacrolimus-loaded Hydrogel Reduce Systemic Immunosuppression-related Toxicity in Vascularized Composite Allotransplantation. Transplantation 2018, 102, 1684–1694. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
118. Gajanayake, T.; Olariu, R.; Leclère, F.M.; Dhayani, A.; Yang, Z.; Bongoni, A.K.; Banz, Y.; Constantinescu, M.A.; Karp, J.M.; Vemula, P.K.; et al. A single localized dose of enzyme-responsive hydrogel improves long-term survival of a vascularized composite allograft. Sci. Transl. Med. 2014, 6, 249ra110. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
119. Lin, H.-C.; Anggelia, M.R.; Cheng, C.-C.; Ku, K.-L.; Cheng, H.-Y.; Wen, C.-J.; Wang, A.Y.L.; Lin, C.-H.; Chu, I.-M. A Mixed Thermosensitive Hydrogel System for Sustained Delivery of Tacrolimus for Immunosuppressive Therapy. Pharmaceutics 2019, 11, 413. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
120. Majumder, P.; Zhang, Y.; Iglesias, M.; Fan, L.; Kelley, J.A.; Andrews, C.; Patel, N.; Stagno, J.R.; Oh, B.C.; Furtmüller, G.J.; et al. Multiphase Assembly of Small Molecule Microcrystalline Peptide Hydrogel Allows Immunomodulatory Combination Therapy for Long-Term Heart Transplant Survival. Small 2020, 16, 2002791. [Google Scholar] [CrossRef]
121. Li, R.; Liang, J.; He, Y.; Qin, J.; He, H.; Lee, S.; Pang, Z.; Wang, J. Sustained Release of Immunosuppressant by Nanoparticle-anchoring Hydrogel Scaffold Improved the Survival of Transplanted Stem Cells and Tissue Regeneration. Theranostics 2018, 8, 878–893. [Google Scholar] [CrossRef]
122. Jyothi, N.V.N.; Prasanna, P.M.; Sakarkar, S.N.; Prabha, K.S.; Ramaiah, P.S.; Srawan, G.Y. Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency. J. Microencapsul. 2010, 27, 187–197. [Google Scholar] [CrossRef]
123. Mohamed, F.; van der Walle, C.F. Engineering Biodegradable Polyester Particles with Specific Drug Targeting and Drug Release Properties. J. Pharm. Sci. 2008, 97, 71–87. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
124. Wang, S.; Xiong, Y.; Wang, Y.; Chen, J.; Yang, J.; Sun, B. Evaluation of PLGA microspheres with triple regimen on long-term survival of vascularized composite allograft—An experimental study. Transpl. Int. 2020, 33, 450–461. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
125. Wang, W.; Fang, K.; Wang, X.; Li, M.; Wu, Y.; Chen, F.; Shahzad, K.A.; Gu, N.; Shen, C. Antigen-Specific Killer Polylactic-Co-Glycolic Acid (PLGA) Microspheres Can Prolong Alloskin Graft Survival in a Murine Model. Immunol. Investig. 2015, 44, 385–399. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

CamScanner

126. Unadkat, J.V.; Schnider, J.T.; Feturi, F.G.; Tsuji, W.; Bliley, J.M.; Venkataramanan, R.; Solari, M.G.; Marra, K.G.; Gorantla, V.S.; Spiess, A.M. Single Implantable FK506 Disk Prevents Rejection in Vascularized Composite Allotransplantation. Plast. Reconstr. Surg. 2017, 139, 403e–414e. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
127. Eshita, Y.; Uemoto, S.; Tabata, Y.; Sakamoto, S.; Egawa, H.; Hashida, T.; Inui, K.; Tanaka, K. Drug delivery system using microspheres that contain tacrolimus in porcine small bowel transplantation. Transpl. Int. 2005, 17, 841–847. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
128. Kojima, R.; Yoshida, T.; Tasaki, H.; Umejima, H.; Maeda, M.; Higashi, Y.; Watanabe, S.; Oku, N. Release mechanisms of tacrolimus-loaded PLGA and PLA microspheres and immunosuppressive effects of the microspheres in a rat heart transplantation model. Int. J. Pharm. 2015, 492, 20–27. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
129. Boverhof, D.R.; Bramante, C.M.; Butala, J.H.; Clancy, S.F.; Lafranconi, M.; West, J.; Gordon, S.C. Comparative assessment of nanomaterial definitions and safety evaluation considerations. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2015, 73, 137–150. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
130. Shahbaz, S.K.; Foroughi, F.; Soltaninezhad, E.; Jamialahmadi, T.; Penson, P.E.; Sahebkar, A. Application of PLGA nano/microparticle delivery systems for immunomodulation and prevention of allotransplant rejection. Expert Opin. Drug Deliv. 2020, 17, 767–780. [Google Scholar] [CrossRef]
131. Danhier, F.; Ansorena, E.; Silva, J.M.; Coco, R.; Le Breton, A.; Préat, V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. J. Control. Release 2012, 161, 505–522. [Google Scholar] [CrossRef]
132. Shirali, A.C.; Look, M.; Du, W.; Kassis, E.; Stout-Delgado, H.W.; Fahmy, T.M.; Goldstein, D.R. Nanoparticle Delivery of Mycophenolic Acid Upregulates PD-L1 on Dendritic Cells to Prolong Murine Allograft Survival. Am. J. Transplant. 2011, 11, 2582–2592. [Google Scholar] [CrossRef]
133. Deng, C.; Chen, Y.; Zhang, L.; Wu, Y.; Li, H.; Wu, Y.; Wang, B.; Sun, Z.; Li, Y.; Lv, Q.; et al. Delivery of FK506-loaded PLGA nanoparticles prolongs cardiac allograft survival. Int. J. Pharm. 2020, 575, 118951. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
134. Giles, A.J.; Hutchinson, M.-K.N.D.; Sonnemann, H.M.; Jung, J.; Fecci, P.E.; Ratnam, N.M.; Zhang, W.; Song, H.; Bailey, R.; Davis, D.; et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: Mechanisms and implications for immunotherapy. J. Immunother. Cancer 2018, 6, 51. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
135. Zhang, H.; Wang, L.; Zhang, L. Cyclosporine Nanomicelle Eye Drop: A Novel Medication for Corneal Graft Transplantation Treatment. Biol. Pharm. Bull. 2015, 38, 893–900. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
136. Wei, C.; Wang, Y.; Ma, L.; Wang, X.; Chi, H.; Zhang, S.; Liu, T.; Li, Z.; Xiang, D.; Dong, Y.; et al. Rapamycin Nano-Micelle Ophthalmic Solution Reduces Corneal Allograft Rejection by Potentiating Myeloid-Derived Suppressor Cells' Function. Front. Immunol. 2018, 9, 2283. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
137. Liu, D.; Wu, Q.; Chen, W.; Lin, H.; Zhu, Y.; Liu, Y.; Liang, H.; Zhu, F. A novel FK506 loaded nanomicelles consisting of amino-terminated poly(ethylene glycol)-block-poly(D,L)-lactic acid and hydroxypropyl methylcellulose for ocular drug delivery. Int. J. Pharm. 2019, 562, 1–10. [Google Scholar] [CrossRef]
138. Li, J.; Luo, Y.; Li, B.; Xia, Y.; Wang, H.; Fu, C. Implantable and Injectable Biomaterial Scaffolds for Cancer Immunotherapy. Front. Bioeng. Biotechnol. 2020, 8, 612950. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

CamScanner

139. Wahl, E.A.; Fierro, F.A.; Peavy, T.R.; Hopfner, U.; Dye, J.F.; Machens, H.-G.; Egaña, J.T.; Schenck, T.L. In Vitro Evaluation of Scaffolds for the Delivery of Mesenchymal Stem Cells to Wounds. BioMed Res. Int. 2015, 2015, 108571. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
140. Paez-Mayorga, J.; Capuani, S.; Hernandez, N.; Farina, M.; Chua, C.Y.X.; Blanchard, R.; Sizovs, A.; Liu, H.-C.; Fraga, D.W.; Niles, J.A.; et al. Neovascularized implantable cell homing encapsulation platform with tunable local immunosuppressant delivery for allogeneic cell transplantation. Biomaterials 2020, 257, 120232. [Google Scholar] [CrossRef]
141. Zhang, K.; Zhao, X.; Chen, X.; Wei, Y.; Du, W.; Wang, Y.; Liu, L.; Zhao, W.; Han, Z.; Kong, D.; et al. Enhanced Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes with an Injectable Hydrogel for Hindlimb Ischemia Treatment. ACS Appl. Mater. Interfaces 2018, 10, 30081–30091. [Google Scholar] [CrossRef]
142. Ayenehdeh, J.M.; Niknam, B.; Rasouli, S.; Hashemi, S.M.; Rahavi, H.; Rezaei, N.; Soleimani, M.; Liaeiha, A.; Niknam, M.H.; Tajik, N. Immunomodulatory and protective effects of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in an allograft islet composite transplantation for experimental autoimmune type 1 diabetes. Immunol. Lett. 2017, 188, 21–31. [Google Scholar] [CrossRef]
143. Diehl, R.; Ferrara, F.; Müller, C.; Dreyer, A.Y.; McLeod, D.D.; Fricke, S.; Boltze, J. Immunosuppression for in vivo research: State-of-the-art protocols and experimental approaches. Cell. Mol. Immunol. 2017, 14, 146–179. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
144. Brandacher, G.; Lee, W.P.A.; Schneeberger, S. Minimizing immunosuppression in hand transplantation. Expert Rev. Clin. Immunol. 2012, 8, 673–684. [Google Scholar] [CrossRef]
145. Kumar, R.; Ison, M.G. Opportunistic Infections in Transplant Patients. Infect. Dis. Clin. N. Am. 2019, 33, 1143–1157. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
146. Gutierrez-Dalmau, A.; Campistol, J.M. Immunosuppressive Therapy and Malignancy in Organ Transplant Recipients: A systematic review. Drugs 2007, 67, 1167–1198. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
147. Busca, A.; Locatelli, F.; Moscato, D.; Falda, M. Sirolimus-Related Toxicity in Stem Cell Transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2005, 11, 647–649. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
148. Hucker, A.; Bunn, F.; Carpenter, L.; Lawrence, C.; Farrington, K.; Sharma, S. Non-adherence to immunosuppressants following renal transplantation: A protocol for a systematic review. BMJ Open 2017, 7, e015411. [Google Scholar] [CrossRef]
149. Patel, K.; Atkinson, C.; Tran, D.; Nadig, S.N. Nanotechnological Approaches to Immunosuppression and Tolerance Induction. Curr. Transplant. Rep. 2017, 4, 159–168. [Google Scholar] [CrossRef]
150. Sikma, M.A.; van Maarseveen, E.M.; van de Graaf, E.A.; Kirkels, J.H.; Verhaar, M.C.; Donker, D.W.; Kesecioglu, J.; Meulenbelt, J. Pharmacokinetics and Toxicity of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation. Am. J. Transplant. 2015, 15, 2301–2313. [Google Scholar] [CrossRef]
151. Sutter, D.; Dzhonova, D.V.; Prost, J.-C.; Bovet, C.; Banz, Y.; Rahnfeld, L.; Leroux, J.-C.; Rieben, R.; Vögelin, E.; Plock, J.A.; et al. Delivery of Rapamycin Using In Situ Forming Implants Promotes Immunoregulation and Vascularized Composite Allograft Survival. Sci. Rep. 2019, 9, 9269. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]

CamScanner

152. Taddeo, A.; Tsai, C.; Vögelin, E.; Rieben, R. Novel targeted drug delivery systems to minimize systemic immunosuppression in vascularized composite allotransplantation. Curr. Opin. Organ Transplant. 2018, 23, 568–576. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
153. Nikolić, L.B.; Zdravković, A.S.; Nikolić, V.D.; Ilić-Stojanović, S.S. Synthetic Hydrogels and Their Impact on Health and Environment. In Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels; Mondal, M.I.H., Ed.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2019; pp. 1363–1391. [Google Scholar] [CrossRef]

CamScanner