

НАРЕДБА № /

**за приемане на фармако-терапевтично ръководство
за лечение на имуномедиирани заболявания**

Член единствен. С тази наредба се приема фармако-терапевтично ръководство за лечение на имуномедиирани заболявания, съгласно приложението.

Преходни и заключителни разпоредби

§1. Приложението се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

§2. Тази наредба се приема на основание чл. 259, ал. 1, т. 4 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.

§3. Указания по прилагането на тази наредба се дават от Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

§4. Наредбата е приета с Решение № на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

Фармако-терапевтично ръководство за лечение на имуномедиирани заболявания

ВЪВЕДЕНИЕ

Разработването на ръководството е свързано с необходимостта от определяне на лекарствената и друг вид терапия при имуномедиирани заболявания, на критериите за оценка на резултата от прилаганата терапия и алгоритмите за лечение с лекарствени продукти и не-лекарствени съвременни стратегии. Изготвено е в съгласие с най-новите теоретични познания за имунобиологията на патологичния процес при отделните нозологични единици, съвременните диагностични възможности и терапевтични подходи. Фармако-терапевтичното ръководство е изработено въз основа на утвърдените Национални и Международни препоръки (консенсуси) за диагноза, лечение и проследяване на тези заболявания. Някои от представените терапевтични алгоритми са в процес на клинични изпитвания. Поради припокриване на терапевтичните стратегии при автоимунните, алергичните болести и СПИН с други специалности (ревматология, гастроентерология, алергология, инфекциозни болести и др.), настоящото ръководство е фокусирано върху лечението на ПИД и репродуктивните нарушения.

Терапевтичните подходи за лечение на първични имунни дефицити (ПИД) са най-разнообразни и са в зависимост от естеството на нарушенията, характерни за конкретната група имунни дефицити или дори за определен вид имунодефицит/синдром. Въз основа на обстоятелството, че понастоящем са описани над 350 генетични дефекта, обуславящи ПИД, е видно, че най-оптималният подход за структуриране на настоящото фармакотерапевтично ръководство е по терапевтични принципи и групи фармакотерапевтици и съответното им прилагане при различните ПИД синдроми.

Забележка: Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.

I. ПЪРВИЧНИ ИМУННИ ДЕФИЦИТИ (ПИД) – СЪЩНОСТ И КЛАСИФИКАЦИЯ

По същество, ПИД са наследствени заболявания на имунната система. Засегнатите лица са предразположени в голяма степен към развитие на тежки инфекции, имунна дисрегулация с автоимунно заболяване и аберантна възпалителна активност, както и злокачествени заболявания. ПИД се срещат средно при 1: 2 000 живи раждания. Най-често се категоризират според комбинацията на нарушените механизми на имунния отговор и клиничните характеристики. Последни класификации ги подразделят в зависимост от специфичния генетичен дефект. Според МКБ-10 класификацията ПИД се включват в следните групи:

Имунодефицит с преобладаващ недостиг на антитела

D80.0 Наследствена хипогамаглобулинемия

Автозомно рецесивна агамаглобулинемия (швейцарски тип)

Свързана с X-хромозомата агамаглобулинемия [Брутон] (с дефицит в растежния хормон)

D80.1 Нефамилна хипогамаглобулинемия

Агамаглобулинемия с В лимфоцити, носещи имуноглобулини

Обикновена променлива агамаглобулинемия [CVAgamma]

Хипогамаглобулинемия БДУ

D80.2 Селективен дефицит на имуноглобулин А (IgA)

D80.3 Селективен дефицит на подкласовете на имуноглобулин G (IgG)

D80.4 Селективен дефицит на имуноглобулин М (IgM)

D80.5 Имунодефицит с повишен имуноглобулин М (IgM)

D80.6 Дефицит на антитела с близки до нормата имуноглобулини или с хиперимуноглобулинемия

Дефицит на антитела с хиперимуноглобулинемия

D80.7 Преходна хипогамаглобулинемия при деца

D80.8 Други имунодефицитни състояния с преобладаващ дефект на антитела

Дефицит на капа-леки вериги

D80.9 Имунодефицит с преобладаващ дефект на антитела, неуточнен

Комбинирани имунодефицитни състояния

Не включва: автозомна рецесивна агамаглобулинемия (швейцарски тип)

D81.0 Тежък комбиниран имунодефицит (ТКИД) с ретикулна дисгенеза

D81.1 Тежък комбиниран имунодефицит с ниско съдържание на Т и В клетки

D81.2 Тежък комбиниран имунодефицит с ниско или нормално съдържание на В клетки

D81.3 Дефицит на аденозиндезаминаза [ADA]

D81.4 Синдром на Nezelof

D81.5 Дефицит на пурин-нуклеозид-фосфорилаза [PNP]

D81.6 Дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас I

D81.7 Дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас II

D81.8 Други комбинирани имунодефицити

Дефицит на биотин-зависима карбоксилаза

D81.9 Комбиниран имунодефицит, неуточнен

Имунодефицит свързан с други значителни дефекти

Не включва: атаксия-телеангиектазия [Louis-Bar] (G11.3)

D82.0 Синдром на Wiskott-Aldrich
Имунодефицит с тромбоцитопения и екзема

D82.1 Синдром на Di George
Синдром на дивертикул на фаринкса
Тимус:
 алимфоплазия
 аплазия или хипоплазия с имунен дефицит

D82.2 Имунодефицит с къси крайници

D82.3 Имунодефицит като резултат от наследствен дефект, предизвикан от вируса на Epstein-Barr
Свързана с X-хромозомата лимфопролиферативна болест

D82.4 Синдром на хиперимуноглобулин Е (IgE)

D82.8 Имунодефицит, свързан с други уточнени значителни дефекти

D82.9 Имунодефицит, свързан със значителни дефекти, неуточнен
Обикновен променлив имунодефицит

D83.0 Обикновен променлив имунодефицит с преобладаващи отклонения в броя и функцията на В-клетките

D83.1 Обикновен променлив имунодефицит с преобладаващи нарушения в имунорегулаторните Т- клетки

D83.2 Обикновен променлив имунодефицит с автоантитела към В- или Т-клетки

D83.8 Други обикновени променливи имунодефицитни състояния

D83.9 Обикновен променлив имунодефицит, неуточнен
Други имунодефицити

D84.0 Дефект на функционалния антиген-1 [LFA-1] лимфоцитите

D84.1 Дефекти в системата на комплемента
Дефицит на С1 естеразен инхибитор [C1-INH]

D84.8 Други уточнени имунодефицити

D84.9 Имунодефицит, неуточнен
Други нарушения с включване на имунния механизъм, неклассифицирани другаде
Не включва: хиперглобулинемия БДУ (R77.1)
моноклонална гамопатия (D47.2)
отмиране и отхвърляне на трансплантата (D47.2)

D89.0 Поликлонална хипергамаглобулинемия
Доброкачествена хипергамаглобулинемична пурпура
Поликлонална гамапатия БДУ

D89.2 Хипергамаглобулинемия, неуточнена

D89.8 Други уточнени нарушения, включващи имунния механизъм, неклассифицирани другаде

D89.9 Нарушение, включващо имунния механизъм, неуточнено
Имунна болест БДУ

Системни атрофии, засягащи предимно централната нервна система

G11.3 Наследствена атаксия

Други вродени аномалии, неклассифицирани другаде

Q89.0 Вродени аномалии на слезката

Аспления (вродена)
Вродена спленомегалия
Не включва: изомерия на предсърдното ухо (с аспления или полиаспления) (Q20.60)

D71 Функционални нарушения на полиморфно- ядрените неутрофили

Дефект на рецепторния комплекс на клетъчната мембрана

Хронична (в детска възраст) грануломатозна болест

Вродена дисфагоцитоза

Прогресивна септична грануломатоза

E70.3 Албинизъм

Синдром на Chediak (-Stenbrinck-) Higashi

Съгласно класификацията на имунните дефицити, предложена от Международния съюз на имунологичните дружества (International Union of Immunological Societies) от 2017 г. в допълнение към представените по-горе групи ПИД се отнасят още:

Дефекти в първичния имунен отговор

- генетични дефекти, предразполагащи към бактериални и паразитни инфекции
- генетични дефекти, предразполагащи към микобактериални инфекции по менделов тип унаследяване и вирусни инфекции

Автовъзпалителни синдроми (вкл. тип I интерферонопатии)

Фенокопия на ПИД

- свързани със соматични мутации
- свързани с автоантитела

II. ФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧНИ НАСОКИ ПРИ ПИД

A. НЕЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

1. Трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК).

Трансплантацията на хемопоеични стволови клетки (ТХСК) е първа линия на лечение на тежките форми на първични имунодефицитни заболявания. Напредъкът в клетъчната манипулация, донорната селекция, използването на химиотерапевтични средства и превенцията и управлението на свързаните с трансплантацията усложнения доведоха до значително подобрене на преживяемостта и качеството на живот след ТХСК. При някои форми на тежки първични имунодефицитни заболявания, генната терапия представлява алтернатива за пациенти, които нямат подходящи донори на стволови клетки.

Клиничната хетерогенност на пациентите с ПИД, както и фактът, че данните от резултатите са базирани на наблюдателни проучвания, означава, че все още не е възможно да се препоръчат строго определени клинични протоколи при ПИД. Всеки случай трябва да бъде внимателно оценен във високо-специализиран център, който има значителен опит при изпълнението на процедурите по трансплантацията.

Възможно е протоколът за трансплантация да бъде модифициран в зависимост от специфичния вариант на първичния имунодефицит и/или клиничното състояние на пациента. ТХСК се прилага успешно при пациенти с най-тежките форми на ПИД. Успехът се основава на идентифицирането на съвместим донор на стволови клетки, в идеалния случай съпадащ по HLA антигените с брат или сестра или друг член на семейството. За ТКИД подобни донори осигуряват присадка, която в повечето случаи се приема успешно, без да е необходима предварителна миело-аблативна терапия. При пациенти с не-толкова тежки имунодефицитни синдроми (напр. WAS и CGD), е необходимо да се приложат някои режими на циторедуктивно кондициониране, за да се осигури "място" за донорните хемопоетични стволови клетки (ХСК) за успешно присаждане, както и имunosупресивна терапия за предотвратяване на остатъчен имунен отговор срещу донорните ХСК. Интензифицираното пре-трансплантационно кондициониране увеличава рисковете при алогенна ТХСК поради директните токсични ефекти на кондициониращите агенти (често цитотоксични химиотерапевтични лекарства), имунната супресия при пациенти с предшестващи имунни дефицити и потенциалното развитие на хронични инфекции. Тъй като по-голямата част от пациентите с ПИД нямат подходящ HLA-съвместим семеен донор, в последните години се разработиха техники за използване на ХСК от по-малко съвместими донори: неродствени донори от световните регистри или хаплоидентични родителски донори. Този вид трансплантации са с повишен риск от отхвърляне на трансплантанта или от развитие на заболяване, дължащо се на реакция на присадката срещу гостоприемника. Ето защо, манипулиране на донорната присадка, като Т-клетъчно изчерпване или необходимост от прилагане на по-тежка имунна супресия се прилагат с оглед намаляване на съпътстващите усложнения.

Алогенна ТХСК от HLA съвместими донори е подходяща за следните ПИД:

- Тежък комбиниран имунен дефицит (SCID)
- Автоимунен лимфопролиферативен синдром
- Хипоплазия на хрущял-коса (Cartilage hair hypoplasia)
- Дефицит на CD40 лиганд (X-свързан хипер IgM синдром)
- AID (индуцирана от активиране цитидин деаминаза) и UNG (урацил нуклеозид гликозилаза) дефицити (автозомно рецесивни хипер IgM синдроми)
- CD40 дефицит (автозомно рецесивен хипер IgM синдром)
- Синдром на Chediak-Higashi
- Хронична грануломатозна болест
- Общ вариабилен имунен дефицит (CVID)
- Синдром на DiGeorge
- Синдром на Griscelli тип 2
- Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
- Дефицит на IL-10 рецептор
- Имунна дисрегулация, полиендокринопатия, ентеропатия, X-свързан синдром (IPEX)
- Синдром на Костман (известен също като тежка вродена неутропения, автозомно-рецесивен тип 3 (SCN3))

- Дефицит на левкоцитната адхезия тип 1
- Дефицит на МНС клас I
- Дефицит на МНС клас II
- Тежка вродена неутропения
- Синдром на Wiskott-Aldrich (WAS)
- X-свързана тромбоцитопения
- X-свързан лимфопролиферативен синдром.
- Дефекти на интерферон гама рецептори
- Дефицит на NF kappa B есенциален модификатор (NEMO)

Немилеоаблативна алогенна ТХСК от съвместим донор - брат или сестра, съвместим неродствен донор, или несъвместим родствен донор е възможна за който и да е от ПИД, изброени по-горе по специфични протоколи.

2. Адоптивна Т-клетъчна терапия за вирусни усложнения при пациенти с ПИД
 Вирусните инфекции (CMV, EBV, аденовирус, VZV) са сред най-честите усложнения при пациенти с ПИД, които изискват трансплантация на хемопоеични стволови клетки. Използването на вирус-специфични Т лимфоцити се използва успешно за лечение и превенция на вирусни инфекции след трансплантация. Разработени са няколко метода за генериране на вирус-специфични Т-клетъчни продукти с минимално алореактивни Т-клетки за намаляване на риска от болест на присадката срещу гостоприемника. Тези техники включват экс-виво експанзия, мултимерна селекция и IFN-гама улавяне. На този етап экс-виво експанзията е най-често използваният метод.

3. Генна терапия

Концепцията за генна терапия при ПИД е осигуряване на автоложна опция за ТХСК, използвайки собствените ХСК на пациента, които се коригират *ex vivo* чрез добавяне на "нормално" копие на отговорен за заболяването ген или, в близко бъдеще, коригиране на ендогенния дефектен ген *in situ* в ХСК.

ПИД, лекувани с генна терапия с използване на ХСК в процес на клинични изпитвания

- ADA-SCID (тежък комбиниран имунен дефицит на аденозин деаминазата)
- X-SCID (X-свързан тежък комбиниран имунен дефицит)
- WAS (синдром на Wiskott-Aldrich)
- X-CGD (X-свързана хронична грануломатозна болест)
- Дефицит на левкоцитната адхезия (LAD)

4. Трансплантация на тимус

Тимусната тъкан често се отстранява по време на педиатричните сърдечни операции с оглед осигуряване на достъп до хирургичното поле при деца с вродени сърдечни заболявания. Донорите на тимус се селектират въз основа на съвместимост по кръвните АВО групи, отсъствие на тризомия 21 или други известни хромозомни аномалии, липса на предварително известен инфекциозен риск. Тимусната тъкан се използва за трансплантация, само ако донорът е на възраст под 9-10 месеца и родителите на донора са предоставили информирано съгласие.

Трансплантацията на тимус се прилага при индивиди с вродени атимии. Атимията (пълна липса на тимус) е рядко състояние и се среща при деца с 1) пълна форма на синдром на DiGeorge и 2) дефицит на Foxp1. Разработените протоколи са с или без имunosupресивна терапия.

В. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ, ВКЛ. ТЕРАПИИ, БАЗИРАНИ НА ПРОТЕИНИ

Съвременният подход изисква терапията на пациентите с ПИД да се основава на доказателства, получени чрез мащабни клинични проучвания. Създадоха се международни и национални бордове от водещи специалисти, които изработиха регионални и глобални стандарти за поведение при различните болестни единици ("guidelines"). Понастоящем се изисква „менажиране” (управление) на болестта при даден пациент да се извършва в т.нар. Експертни центрове по редки заболявания-ПИД на територията на РБългария. Първоначалната оценка на пациентите обикновено започва с поставяне на диагноза и съставяне на лечебен план от специалист имунолог или от мултидисциплинарен екип (специалист-имунолог, педиатър, детски ревматолог, хематолог, анестезиолог, микробиолог, инфекционист и т.н.). В следствие състоянието на пациента може да се контролира и проследява както от специалистите в Експертните центрове и специализирани клиники за лечение на ПИД, така и от общопрактикуващия лекар.

Предвид разнообразието и хетерогеността на ПИД, основните групи лекарства, използвани за лечението им ще бъдат представени като основни групи и съответно посочени заболяванията/синдромите, при които те се използват.

1. НЕСЕЛЕКТИВНИ ИМУНОСУПРЕСОРИ

1.1. Глюкокортикостероиди (глюкокортикоиди, ГКС)

Използват се за комплексно системно (перорално, инжекционно) и/или локално (инхалаторно, назално, конюнктивално, интраартикуларно, върху кожата и лигавиците и др) лечение на остри, подостри или хронични възпалителни процеси, ПИД, автоимунни и други имуномедиирани заболявания, алергози, хемопатии, неспецифични възпалителни заболявания на кожата, ставите и меките тъкани, както и за имunosупресия след клетъчна, тъканна или органна трансплантация.

В зависимост от естеството на заболяването, лечението се извършва с високи начални и по-ниски поддържащи терапевтични дози в различни дозови режими (конвенционални, базирани на циркадната ендогенна секреция, алтерниращи, пулсови и др.) и курсове с различна продължителност (краткотрайни до 3 седмици и дълготрайни – до месеци и години). Високите начални дози ГКС се въвеждат интравенозно за кратки периоди (обичайно 48-72 ч.), с последващо перорално приложение на поддържащи дози и постепенното им редуциране до прекратяване за 2-3 месеца.

Механизъм на действие: Глюкокортикостероидите проникват в клетката и се свързват с цитоплазмени глюкокортикоидни рецептори в комплекс ГКС-активиран рецептор, който навлиза в клетъчното ядро и повлиява транскрипцията на ядрена ДНК, като активира или потиска експресията на различни гени и променя синтеза на протеини. Неспецифичното противовъзпалително действие на ГКС се осъществява чрез повишаване синтеза на липокортин 1, който потиска фосфолипаза А₂ и блокира продукцията на ейкозаноиди. На молекулярно ниво, ГКС потискат пролиферацията на Т-клетките и Т-клетъчния имунитет, както и експресията на гени, кодиращи синтеза на проинфламаторни цитокини (интерлевкини IL-1, -2 и -6; INF-α; TNF-α и др.) и гена за COX-2, повишаващ нивото на инфламаторни простааноиди. Те също модифицират транскрипцията на гена за колагеназа и инхибират витамин D3-медираната индукция на остеокалциновия ген в остеобластите. В допълнение, ГКС стабилизират лизозомните мембрани, потискат миграцията на левкоцитите и мастоцитите, понижават активността на хиалуронидазата и отслабват цитотоксичността, медирана от Т-хелперните лимфоцити.

Фармакологични ефекти: Противовъзпалителен (антиексудативен, антипролиферативен), имunosупресивен, антиалергичен и противошоков са водещите терапевтично оползотворими ефекти на ГКС.

Нежелани реакции: Системното приложение може да предизвика множество значими нежелани реакции (от леки и овладими до тежки и животозастрашаващи), които да ограничат размера на дозата и срока на лечение, а понякога и да наложат прекратяване на терапията: хипертензивен, диабетогенен (хипергликемия, понижен глюкозен толеранс, вторична инсулинова резистентност), катаболен (негативен азотен баланс), минералкортикоиден (задръжка на вода и натрий, отоци), промяна в нормалното разпределение и вторично отлагане на мазнини, потискане чревната резорбция на

калций и мобилизирането му от костите, еозинопения, стимулиране на коагулацията, дозозависими промени в поведението и емоциите и др.

Основно съображение при дългосрочна системна терапия е рискът от медикаментозно потискане на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос, което налага постепенно намаляване на дозата с цел възстановяване на физиологичната регулация и предотвратяване на остра надбъбречна недостатъчност.

Показания: Като антиинфламаторни и имуномодулиращи лекарства *се прилагат* за системно и/или локално лечение на пациенти със следните имуномедицирани заболявания или синдроми: ПИД с прояви на автоимунитет (таблица 1 и 2), имунодисрегулаторни синдроми (HLH/FLH-хемофагоцитна лимфохистиоцитоза/фамилна хемофагоцитна лимфохистиоцитоза); тип I интерферонопатии; автовъзпалителни синдроми: периодичен синдром, свързан с TNF рецептор (TRAPS), хипер-IgD синдром, периодична треска с афтозен стоматит, фарингит и аденит (PFAPA) синдром.

Автоимунните цитопении, включително автоимунна хемолитична анемия (АХА), имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП) и автоимунна неутропения (АН), са особено чести при пациенти с ПИД. При имунна тромбоцитопенична пурпура, прилагането на кортикостероиди или високи дози интравенозен имуноглобулин (IVIg) се считат за първа линия на терапия. В ниски дози КС се прилагат при CGD и асоциирани обструктивни и възпалителни усложнение, „Мулч пневмонит“, стафилококови чернодробни абсцеси, некротизираща пневмония, причинена от *Nocardia*.

Приложение: Дозите и продължителността на лечението се преценяват индивидуално, в зависимост от вида и хода на заболяването, придружаващите фактори и клиничния отговор (таблица 3).

Таблица 1. Първични имунодефицити, свързани с автоимунно заболяване.

ПИД	Честота на автоимунни цитопении %	Честота на ревматологични заболявания %	Честота на гастроинтестинални автоимунни заболявания %	Други неинфекциозни прояви
CVID	ИТП (5,6-14,2) АХА (2,7-7) АН (<1-2,7) Еванс (4,2)	РА (3,2) Васкулит и СЛЕ (<1-2,7)	Диария (14-23) Малабсорбция/АЕ (6-9) IBD (4,2)	Лимфопролиферативна патология (LAD, HSM, GLILD, NRH, левкемия, лимфома). Други АИ прояви (хепатит, алоpecia, тиреоидит, витилиго)
XLA	ИТП (2,7) АХА (9,8)	РА/ЮХА (1,8-16)	Диария (8-29) IBD (3,6-3,8)	Неутропения в условия на тежка инфекция
ALPS	ИТП (26-39) АХА (29-36) АН (8-37) Еванс (10-23)	Увеит, (1-10) васкулит (4), артрит (кл.случай)	IBD (кл.случай)	Лимфопролиферативна патология (LAD, HSM, лимфом) Други АИ прояви (хепатит, PBC, GBS,

				GN)
pDGS	ИТП (3.1-6.3) АХА (0.5-3.1) Еванс (0.5-3.1)	васкулит (3.1) артрит (2.5-3.1)	IBD (0.5)	Кранио-фациални аномалии, хипопластичен тимус, конотрункусни сърдечни аномалии, хипокалциемия Други АИ прояви (тиреоидит)
CTLA4	ИТП (35) АХА (28)	артрит (14)	диария/АЕ (78)	Лимфопродиферативна патология (LAD, HSM, GLILD) Други АИ прояви (тиреоидит)
LRBA	ИТП (29-52) АХА (39-57) АН (24)	артрит (26) увеит (10)	диария/АЕ (61-62)	Забавяне в растежа, екзема Лимфопродиферативна патология (LAD, HSM, GLILD, лимфом) Други АИ прояви (T1DM, тиреоидит, хепатит, алопеция)
IPEX	АХА или ИТП или АН (31)	артрит (1)	диария/АЕ (92)	Забавяне в развитието, тежък дерматит Лимфопродиферативна патология (LAD, HSM) Други АИ прояви (рано възникнал T1DM, тиреоидит, хепатит)
STAT1-GOF	ИТП (62) АХА (69) АН (46) Еванс (46)	артрит (15-20)	АЕ (38-60)	Нисък ръст, екзема Лимфопродиферативна патология (LAD, HSM, GLILD, лимфом) Други АИ прояви (T1DM, тиреоидит, алопеция, склеродерма, хепатит)
STAT1-GOF	АХА или ИТП (4)	СЛЕ (2)	АЕ (4)	Аневризми, екзема, карциноматоза Други АИ прояви (тиреоидити, T1DM, алопеция, витилиго, псориазис, хепатити)
WAS	ИТП (32) АХА (14-36) Еванс (20)	васкулит (13) артрит (10)	IBD (3)	Микротромбоцитоза с намален брой и увредена функция, екзема, лигавично кървене, лимфом, бъбречна патология
CGD	ИТП (1.4)	DLE (2.7)	IBD (17-88)	Лимфопродиферативна

		хориоретинит (2.2) СЛЕ, APLS, васкулит, артрит (<1)		патология с тежка полиорганна гранломатоза (ГИ тракт, бели дробове, бъбреци, очи)
--	--	--	--	---

Таблица 2. Комбинирани имунодефицити, свързани с автоимунни цитопении и други автоимунни прояви.

Ген	Автоимунни цитопении	Асоцииран автоимунитет
RAG1, RAG2	АХА, ИТП, АН	Васкулит, GBS, MG, псориазис, витилиго
DCLRE1 (ARTEMIS)	АХА, ИТП, АН	
ADA	АХА, ИТП	АИ тиреоидит, T1DM
PNP	АХА, ИТП	
RMRP	АХА, ИТП след ТХСК	Грануломи
TRAC	АХА	витилиго, алоpecia ареата, питириазис рубра пиларис
IL-7R	АХА, ИТП	
CD3γ	АХА, ИТП	АИ хепатит и тиреоидит, болест на минималните промени
ZAP70	ИТП	Артрит
LCK/p56	ИТП	Васкулит на бъбреците, стерилен септален и лобуларен неутрофилен паникулит, стерилен артрит
MST1/STK4	АХА, ИТП, АН	
ORAI1 (CRACM1)	ИТП, АН	
STIM1	АХА, ИТП	
MAGT1	Неспецифицирани цитопении	
PIK3CD (PI3K-D)	АХА, ИТП	
TRP2	АХА, ИТП	
DOCK8	АХА	Тиреоидит
МНСII	Неспецифицирани цитопении	

Използвани съкращения в таблици 1 и 2: ИТП-имунна тромбоцитопенична пурпура, АИ-автоимунни, АХА- автоимунна хемолитична анемия, АН- автоимунна неутропения, РА-ревматоиден артрит, ГИ-гастро-интестинален, СЛЕ-системен лупус еритематозус, DLE (discoid lupus erythematosus)-дискоиден лупус еритематозус, АЕ-автоимунна ентеропатия, IBD (inflammatory bowel disease) възпалително заболяване на червата, LAD (lymphadenopathy)- лимфаденопатия, HSM (hepatosplenomegaly)-хепатоспленомегалия, GLILD (granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease)- грануломатозна и лимфоцитна интерстициална белодробна болест, NRH (nodular regenerative hyperplasia) -нодуларна регенеративна хиперплазия, CVID (common variable immunodeficiency)- общ вариабилен имуноен дефицит, XLA (x-linked agammaglobulinemia)- X-свързана агамаглобулинемия, ЮХА-ювенилен хроничен артрит, ALPS (anti-phospholipid syndrome)-антифосфолипиден синдром, GBS (Guillain-Barre syndrome)- синдром на Гилен Баре, PBC (primary biliary cirrhosis)- първична билиарна цирроза, GN (glomerulonephritis)- гломерулонефрит, MG (myasthenia gravis)-миастения гравис, DLE (discoid lupus

erythematosus)-дискоиден лупус еритематозус, pDGS (partial DiGeorge syndrome)-частичен синдром на Ди Джордж, IPEX (immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome)-X-свързан синдром на имунна дисрегулация с полиендокринопатия и ентеропатия, WAS (Wiskott-Aldrich syndrome)-синдром на Wiskott-Aldrich, CGD (chronic granulomatous disease)-хронична грануломатозна болест, T1DM (type I diabetes mellitus) –тип 1 захарен диабет, CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)-цитотоксичен Т лимфоцитен антиген 4, LRBA (LPS-responsive vesicle trafficking, beach and anchor containing protein), STAT1-GOF (signal transducer and activator of transcription gain-of-function)-сигнален трансдюсер и активатор на транскрипцията 1-усилваща функцията мутация, STAT3-GOF (signal transducer and activator of transcription gain-of-function)-сигнален трансдюсер и активатор на транскрипцията 3-усилваща функцията мутация, ТХСК-трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Таблица 3: Глюкокортикоиди за системно лечение при имуномедирирани заболявания

АТС код	INN	Лекарствена форма	Дневна доза (ДД); Начална ДД (НДД); Поддържаща ДД (ПДД)
H02AB04	Methylprednisolone	Прах за инжекционен разтвор в ампули или флакони 6,31 mg, 15,78 mg, 40 mg, 125 mg и 250 mg с разтворител 1 ml; Таблетки 4 mg	Инжекционно: ДД 20-40 (80) mg <i>i.m.</i> , бавно <i>i.v</i> или <i>i.v.</i> капково (инфузия); пулсова терапия: 1 g дневно <i>i.v.</i> капково за 3 дни, последвана от орална терапия; Перорално (след хранене): НДД 12-40 mg <i>p.o.</i> ; ПДД 4-16 mg <i>p.o.</i>
H02AB06	Prednisolone	Таблетки 5 mg	Орално (след хранене): НД 30-60 mg; ПДД 5-10 mg.
H02AB02	Dexamethasone	Инжекционен р-р в ампули 4 mg/ml 1 и 2 ml; 8 mg/ml 5 ml Таблетки 0,5 mg	Инжекционно: ДД 4-20 mg до 80 mg <i>i.m.</i> , струйно <i>i.v.</i> или <i>i.v.</i> капково, вътре- или периставно. Перорално: ДД при възпалителни и алергични заболявания (възрастни): 0,5-10 mg/ден

2. АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ И ИМУНОМОДУЛИРАЩИ ЛЕКАРСТВА

2.1. Имуносупресори

2.1.1. Калциневринови инхибитори (КИ)

Калциневриновите инхибитори са имуносупресивни лекарства със специализирано приложение след органна трансплантация, при хронични възпалителни заболявания, автоимунни и други имуномедирирани патологични процеси, свързани с повишена продукция на интерлевкини тип IL-2, TNF- α и други цитокини, и когато са налице ограничения и/или незадоволителен отговор при лечение с ГКС. Нерядко се прилагат в комбинация с ГКС и/или цитотоксични лекарства, както и имуноглобулинови препарати за намаляване на риска от инфекция.

Механизъм на действие: Лекарствата *ciclosporin* и *tacrolimus* намаляват клоналната пролиферация и активирането на Т клетките, главно чрез потискане синтеза на IL-2 и редуциране експресията на IL-2 рецепторите. Свързват се интрацелуларно с цитозолни протеини (имунофилини) в комплекс, който потиска калциневрина и неговото активиращо действие върху транскрипционни фактори, стимулиращи узряването на активираните Т-лимфоцити и експресията на IL-2. Ефектите са опосредствани също от

понижена индукция и пролиферация на цитотоксични Т клетки от CD8 + прекурсори, редуцирана функция на ефекторните Т клетки, отговорни за клетъчно-медираните отговори, както и известно намаляване на Т-клетъчно-зависимите В-клетъчни отговори. Ефектите върху лимфоцитите са специфични и обратими след прекратяване на лечението. Вторични механизми: инхибиране растежа и активирането на В-клетките и антиген-представящите клетки, намаляване производството на антитела, дегрануацията и освобождаването на хистамин, синтеза на левкотриени и експресията на адхезионни молекули. Доказана полза от прилагането на КИ е спестяване на лечението с ГКС чрез редуциране на дозите, на потребността от спешна терапия и на риска от системни Нежелани реакции.

Нежелани реакции: КИ не проявяват изразена миелотоксичност, но приложението им най-често е свързано с дозозависими нежелани ефекти, като увреждане на бъбречните функции, хипертония и инциденти от страна на ЦНС, които изискват внимателна преценка на Приложението и клиничното състояние. Продължителното лечение може да увеличи риска от доброкачествени, злокачествени и неспецифични образувания. За такролимус е отчетена по-висока нефротоксичност от циклоспорин. Съобщава се за кардиомиопатия и нарушен глюкозен метаболизъм.

Показания: Прилагат се от лекари с опит в имunosупресивната терапия при комплексното системно лечение на пациенти със следните имуномедиранни заболявания или синдроми: ПИД и прояви на автоимунитет (таблица 1 и 2), вкл. имунодисрегулаторни синдроми (HLH –хемофагоцитна лимфохистиоцитоза/FHL форма, X-свързан лимфопролиферативен синдром); синдроми с автоимунитет (IPEX синдром); тип I интерферонопатии; хипер IgD синдром.

Приложение: Посочените в табл. 4 дози са ориентировъчни за имunosупресивно лечение и не покриват специфичните препоръки за терапия след органна трансплантация. Началната терапия обичайно продължава 6-8 седмици, последвана от 3-6 мес (до 1 г.) поддържащ курс. При добър отговор, след 2-4 седмици дозата се редуцира до оптимална поддържаща доза. Разтворите за венозна инфузия, съдържащи полиоксетилен хидрогенирано рициново масло, могат да предизвикат анафилактоидни реакции. Пероралните лекарствени форми (ЛФ) се приемат с портокалов/ябълков сок за подобряване на вкуса. Необходимо е внимание при смяна на различни лекарствени продукти, съдържащи КИ. Възможно е да се наложи терапевтично лекарствено мониториране! Множеството взаимодействия с храни и лекарства изискват повишено внимание. Противопоказан е приемът на сок от грейпфрут и жълт кантарион. Препоръчително е да се избягва продължително излагане на УВ-лъчи.

Таблица 4: Калциневринови инхибитори

АТС код	INN	Лекарствена форма	Дневна доза (ДД); Начална ДД (НДД); Максимална ДД (МДД)
L04AD01	Ciclosporin (Ciclosporine, Cyclosporin)	Концентрат за инфузионен разтвор 50 и 250 mg/ml, амп. 1 ml;	Концентрация на разтвор за венозна инфузия (след разреждане с 5% глюкоза или физиологичен разтвор): 50 mg/20-100 ml, в непрекъсната инфузия или фракционирано на 2-6 ч. до 7 дни.

		Меки желатинови капсули 25, 50 и 100 mg; Перорален разтвор 100 mg/ml, флакони 50 ml.	Перорална НДД: 2-2,5 mg/kg; МДД: 5 mg/kg (възрастни); 6 mg/kg (деца), в два приема на 12 ч.; ДД при увредени бъбречни функции $\leq 2,5$ mg/kg.
L04AA05	Tacrolimus	Концентрат за инфузионен разтвор 5 mg/ml, амп. 1 ml; Твърди капсули 0,5 mg, 1 mg и 5 mg.	Концентрация на разтвор за венозна инфузия (след разреждане с 5% глюкоза или физиологичен разтвор): 0,004-0,1 mg/ml, в общо обем 20-500 ml/24ч. НДД: 0,05-0,1 mg/kg/дневно в непрекъсната 24-часова венозна инфузия до 7 дни. Пероралната ДД: се разпределя в 2 приема на 12 ч., 1 ч. преди или 2-3 ч. след хранене. НДД: 0,15(0,2) mg/kg/дневно (възрастни), 0,2-0,3 mg/kg/дневно (деца).

2.1.2. Селективни имunosупресори

2.1.2.1 Имуноглобулини

Антитимоцитен имуноглобулин (АТГ)

Антитимоцитният глобулин е пречистен и пастьоризиран гама-имуноглобулин, получен чрез имунизация на зайци (*antithymocyte immunoglobulin [rabbit]*) или коне (*antithymocyte immunoglobulin [equine]*) с човешки тимоцити. Препаратите съдържат главно IgG срещу човешки лимфоцити на тимуса. Протеиновият състав и концентрациите на лекарствените продукти варират в зависимост от източника на използвания АТГ и предписанията трябва да бъдат съобразени с препоръките в кратките характеристики.

Механизъм на действие: Антитимоцитните глобулини съдържат антитела срещу Т-клетъчни маркери (CD2-4, CD8, CD11a, CD18, CD 44, CD45, HLA-DR, HLA клас I тежки вериги, и бета-2 микроглобулин). Тимоглобулинът *in vitro* медира Т-клетъчните супресивни ефекти чрез инхибиране на пролиферативните отговори към няколко митогена. Ефектите *in vivo* не са напълно проучени. При пациенти се отчита увеличаване на Т-клетъчния клирънс от циркулацията и модулация на Т клетъчното активиране, хоуминга и цитотоксичната активност. Обикновено Т клетъчно изчерпване се наблюдава ден след започване на лечението.

Показания: При пациенти с ПИД и прояви на автоимунитет (таблица 1 и 2), вкл. с имунодисрегулаторни синдроми (HLH - хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, фамилна форма).

Нежелани реакции: Свързани с венозната инфузия реакции, включително кислородна десатурация, по време на или непосредствено след първата или втората инфузия при еднократно лечение с АТГ. Най-често (над 25% от пациентите) се съобщава за треска, студени тръпки, тромбоцитопения и/или левкопения, главоболие, коремна болка, диария, хипертония, гадене, периферни отоци, диспнея, астения, хиперкалиемия,

тахикардия и инфекция. Рядко, анафилаксия, тежък синдром на освобождаване на цитокини и кардиореспираторни усложнения.

Приложение: Дозите се определят от вида на заболяването. Лекарствата се прилагат интравенозно инфузионно, без да се смесват с ГКС или нефракционирани хепарини (таблица 5). Преди първата инфузия се препоръчва кожен тест за алергия към продукта.

Таблица 5: Антитимоцитен имуноглобулин

АТС код	INN	Лекарствен продукт (ЛП) Лекарствена форма (ЛФ)	Дневна доза (ДД)
L04AA04	Antithymocyte immunoglobulin (rabbit)	ЛП: Thymoglobulin® ЛФ: Лиофилизиран прах за венозна инфузия във флакони 25 mg 10 ml с разтворител в амп. 5 ml.	Разтворите се приготвят след реконституиране с 5 ml вода за инжекции (5mg/ml) и разреждане с 5% глюкоза или физ. разтвор до 50-500 ml (най-често 50 ml). ДД (възрастни) зависи от вида на заболяването: 1,5 mg/kg/ден в непрекъснатата венозна инфузия за 4-6 ч., 3-5 до 7 дни, рядко по-дълго.
L04AA04	Antithymocyte immunoglobulin [equine]	ЛП: Atgam® ЛФ: Концентрат за разтвор за венозна инфузия в ампули 50 mg/ml 5 ml..	Разтворите се приготвят след разреждане с 5% глю или физ. разтвор до ≤ 4 mg/ml. ДД (възрастни) зависи от вида на заболяването: 10-20 mg/kg/ден в непрекъснатата венозна инфузия за 4-6 ч., 8-14 дни, рядко по-дълго.

2.1.2.2 Инхибитори на пуриновия синтез

Мусорphenolate mofetil

Механизъм на действие: Микофенолат мofетил е 2-морфолиноетилов естер на микофеноловата киселина (МРА) със селективно имуносупресивно действие. Той е мощен, селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на ензима инозин монофосфат дехидрогеназа (IMPDH) и по този начин потиска пуриновия синтез, без да се интегрира в ДНК. Има подчертано действие върху Т и В лимфоцитите, чиято пролиферация е критично зависима от синтеза на пуринови нуклеотиди.

Показания: Прилага се за лечение на автоимунни цитопении при автоимунен лимфопролиферативен синдром (ALPS), които не отговарят на терапия с ГКС.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диария, левкопения, анемия, тромбоцитопения, кашлица, главоболие, инфекции, умора, треска, нарушения на съня, електролитен дисбаланс, инфекции, бъбречни увреждания, нарушения в мисленето и възприятията и др.

Приложение: Дозите се определят индивидуално, в зависимост от заболяването и придружаващата терапия. Приложението е перорално или интравенозно (таблица 6). Отчетени са фармакокинетични различия между отделните препарати, което изисква съблюдаване на конкретните препоръки и избягване честата смяна на продуктите.

Таблица 6: Микофенолат мофетил

АТС код	INN	Лекарствена форма	Дневна доза (ДД)
L04AA06	Mycophenolate mofetil	Прах за концентрат за инфузионен разтвор във флакони 500 mg/20 ml. Филмирани таблетки 500 mg; Твърди капсули 250 mg; Стомашно-устойчиви таблетки 180 и 360 mg Прах за перорална суспензия 1g/5 ml във флакони 175 ml.	Прахът се разтваря и разрежда с 5% глюкоза до 6 mg/ml; Инфузионна ДД: 2 g/ден (1 g два пъти дневно) в бавна венозна инфузия 2 ч. до 4 дни; Перорална ДД: 2-2,5 g/ден в два приема по 1-1,5 g.

2.1.2.3 mTOR инхибитори**Sirolimus**

Макролидно съединение, получено от *Streptomyces hygroscopicus*, което действа чрез селективно блокиране на транскрипционното активиране и производството на цитокини.

Механизъм на действие: **Сиролимус** е мощен имunosупресант, притежаващ също противоогъбични и антинеопластични свойства. В клетките на организма се свързва с клетъчни имунофилини в активен комплекс, който блокира протеина mTOR („целели протеин на рапамицин при бозайниците“). Таргетният белтък участва в размножаването на активираните Т-лимфоцити и чрез потискането му лекарството редуцира броя на Т-клетките.

Показания: Използва се за подобряване на симптомите при IPЕХ синдром, както и при пациенти с ALPS синдром за повлияване на автоимунните цитопении като втора линия терапия на избор. При цитопении, асоциирани със STAT1-GOF мутации при хронична кожно-лигавична кандидоза. При пациенти с активиращи мутации в PIK3CD гена и при пациенти с дефицит на LRBA.

Нежелани реакции: Най-често инфекции, повишена температура, бавно заздравяване на рани, неутропения, хипокалиемия и хипофосфатемия, асцит, хипергликемия и захарен диабет, дислипидемия, диария, лимфоцеле, болка, тахикардия, хипертензия, дихателни нарушения, протеинурия, менструални нарушения, отоци, обриви и др.

Приложение: Когато се назначава в заедно с ГКС и циклоспорин, лечението се протича по схема и се коригира след 2-3 м. с прекратяване на циклоспорина. Пероралният разтвор се приема разреден в 120 ml вода или портокалов сок. Корекцията на дозата се съобразява с терапевтичните плазмени концентрации на сиролимус – 12-20 ng/ml (таблица 7).

Таблица 7: Сиролимус

АТС код	INN	Лекарствен продукт (ЛП) Лекарствена форма	Дневна доза (ДД)
L04AA10	Sirolimus	ЛП: Rapamune® ЛФ: Перорален разтвор във	Натоварваща ДД (възрастни): 6 g еднократно <i>p.o.</i> първия ден ;

	флакони 1 mg/ml 60 ml; Таблетки 0,5, 1 и 2 mg.	Поддържаща ДД (възрастни): 2 g p.o. веднъж дневно. Да не се приема с храна. При лечение с циклоспорин, да се приема 4 ч. след него.
--	--	---

2.1.3. Други селективни имunosупресори

Abatacept

Механизъм на действие: Абатацепт е фузионен протеин, състоящ се от екстрацелуларен домейн на човешки цитотоксичен Т-лимфоцит-свързващ антиген 4 (CTLA-4), свързан с модифицирана Fc част на човешкия имуноглобулин IgG1. Произведен е чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер. Абатацепт е селективен модулатор на основния ко-стимулиращ сигнал, необходим за пълното активиране на Т-лимфоцитите, експресиращи CD28. Той осъществява действието си чрез специфично свързване с CD80 и CD86 молекулите разположени върху повърхността на антиген-представящите клетки, с което отслабва имунния отговор. Установено е, че отговорът на наивните Т лимфоцити се повлиява в по-голяма степен, отколкото този на паметовите Т лимфоцити.

Показания: Възпалителен артрит и увеит (клинично съпоставим с ЮХА) при пациенти с имунен дефицит, дължащ се на CTLA4 хаплоинсуфициентност, LRBA дефицит, и STAT3-GOF мутация.

Нежелани реакции: Главоболие, гадене, инфекции на горните дихателни пътища, левкопения, конюнктивит, кашлица, хипертония, зачервяване, афтозен стоматит, отклонения в чернодробните показатели и повишени трансминази, обриви, пруритус, умора, астения, алоpecia и др.

Приложение: Прилага се инжекционно в 30-минутна интравенозна инфузия в доза 500 mg/kg при тегло под 60 kg (2 флакона); 750 mg при тегло 60-100 kg (3 флакона) и 1000 mg (4 флакона) при тегло над 100 kg (таблица 8).

Таблица 8: Абатацепт

АТС код	INN	Лекарствен продукт (ЛП) Лекарствена форма	Дневна доза (ДД)
L04AA24	Abatacept	ЛП: Orencia® ЛФ: Прах за концентрат за инфузионен разтвор 250 mg.	Парентерална ДД: 500 mg/kg при тегло под 60 kg; 750 mg при тегло 60-100 kg 1000 mg при тегло над 100 kg в 30-минутна интравенозна инфузия в доза

2.1.4. Инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF-алфа)

Etanercept е рецептор за човешки тумор-некротизиращ фактор TNF- α , p75 Fc фузионен протеин, получен чрез рекомбинантна ДНК технология. Представлява димер на химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домейн на рецептор-2 на TNFR2/p75 към Fc

домейна на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH2 и CH3 регионите, но не и CH1 региона на IgG1.

Infliximab е химерно човешко-мише моноклонално антитяло от клас IgG1, получено в миши хибридомни клетки чрез рекомбинантна ДНК-технология. Съставено от човешки постоянни (75%) и миши променливи (25%) региони на имуноглобулиновата молекула.

Механизъм на действие: *Инфликсимаб* е с висок афинитет както към разтворимия, така и към трансмембрания TNF- α , но не и към лимфотоксин α (TNF- β). *Етанерцепт* е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. Тумор-некротизиращият фактор-алфа е ключов провъзпалителен цитокин, участващ в хронични възпалителни заболявания. Счита се, че разтворимите TNF рецептори регулират биологичната активност на TNF. Повишената функция на TNF- α корелира с активността на инфламаторния процес. *Инфликсимаб* нарушава взаимодействието на TNF- α с неговите рецептори и може също да предизвика лизис на клетки, които произвеждат TNF- α . *Етанерцепт* редотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни сигнални проинфламаторни молекули (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Показания: При пациенти с TNF-рецептор-асоцииран периодичен синдром (TRAPS) за овладяване симптомите на възпаление, като ефектът е дозо-зависим; при пациенти с хипер-IgD синдром и пиогенен/гноен артрит, гангренозна пиодерма и акне синдром (PAPA). Употребата е извън одобрените индикации на приложение на лекарствените продукти, но съществуват доказателства за клинични ползи, вкл. добър терапевтичен ефект при посочената патология след приложение на *Infliximab* и *Etanercept*. Информацията от наблюдаваните пациенти продължава да се допълва.

Нежелани реакции: Остри инфузионни реакции, включително анафилактичен шок, настъпващи за секунди по време на или до няколко часа след инфузията (*инфликсимаб*); реакции на инжекционното място (*етанерцепт*), реакции на забавена свръхчувствителност; инфекции, болки в корема, гадене, главоболие, хепатобилиарни нарушения, обостряне на автоимунни процеси, панцитопения, левкопения, неутропения и тромбоцитопения, психични нарушения и др.

Приложение: Лекарствените продукти се прилагат парентерално (подкожно и интравенозно инфузионно), еднократно или двукратно седмично (таблица 9). Дозите и дозовите режими се съобразяват с естеството на заболяването, придружаващата терапия и органната патология. При добър отговор на начално лечение, дозите се адаптират за поддържащо или допълнително интермитентно лечение.

Таблица 9: Инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа

АТС код	INN	Лекарствен продукт Лекарствена форма	Дневна доза (ДД)
L04AB01	Etanercept	ЛП: Enbrel® ЛФ: Прах за инжекционен разтвор 10, 25 и 50 mg.	Прилага се чрез подкожна инжекция, след разтваряне в 1 ml разтворител. ДД (възрастни): 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично; ДД (деца над 6 г.): 0,4 mg/kg два пъти седмично или 0,8 mg/kg веднъж седмично.
L04AB02	Infliximab	ЛП: Remicade® ЛФ: Прах за концентрат за инфузионен разтвор 100 mg.	Реконституираният разтвор се разрежда до 250 ml с физ. разтвор до концентрация 9 mg/ml (0,9%). ДД (възрастни): 5mg/kg с венозна инфузия, последвана от допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2-ра (при необходимост и на 6-та) седмица след първата инфузия. При добър отговор, допълнителни инфузии в същата ДД на 8 седмици.

2.1.5. Интерлевкинови инхибитори

Anankira

Антагонист на човешки интерлевкин-1 рецептор (r-metHuIL-1ra), продуциран в клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология. Лекарството неутрализира биологичната активност на интерлевкин-1 α (IL-1 α) и интерлевкин-1 β (IL-1 β) чрез конкурентно инхибиране на тяхното свързване с интерлевкин-1 тип I рецептор (IL-1RI). Интерлевкин-1 (IL-1) е основен провъзпалителен цитокин, медиращ много клетъчни отговори, включително тези, които са важни при синовиално възпаление. Ананкира инхибира отговорите, предизвикани от IL-1 *in vitro*, включително индуцирането на производството на азотен оксид и простагландин E2 и/или колагеназа от синовиални клетки, фибробласти и хондроцити.

Нежелани реакции: Алергични реакции, инфекции, реакции на мястото на инжектиране, неинфекциозен хепатит, бъбречни увреждания, неутропения, белодробни нарушения, обриви, хиперхолестеролемия.

Tocilizumab

Рекомбинантно, хуманизирано, анти-човешко интерлевкин 6 (IL-6) рецепторно моноклонално антитяло срещу рецептора за IL-6. Свързва се свързва специфично към разтворими и мембранно свързани IL-6 рецептори (sIL-6R и mIL-6R) и инхибира IL-6-медираното сигнализиране на проинфламаторното действие на цитокини, клетъчното активиране, индукция на секрецията на имуноглобулин, индукция на острата фаза на протеиновия синтез в черния дроб и стимулиране на хемопоезата. IL-6 е свързан с патогенезата на възпалителни заболявания, остеопороза и неоплазми.

Нежелани реакции: Инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, главоболие, хипертония, повишена АЛАТ, хиперхолестеролемия, коремна болка, кашлица и др.

Canakinumab

Човешко IgG1/κ моноклонално антитяло, насочено срещу човешкия интерлевкин-1 бета (IL-1 бета). Свързва се специфично към човешкия IL-1 бета и неутрализира биологичната му активност, блокирайки взаимодействието му с IL-1 рецепторите и предотвратява индуцираната от IL-1 бета генна активация и продукцията на медиатори на възпалението.

Нежелани реакции: Инфекции (предимно на горните дихателни пътища), реакции на свръхчувствителност, замаяност, астения, коремна болка, реакция на мястото на инжектиране, артралгии, бъбречни нарушения, левкопения, рядко тромбоцитопения и др.

Показания: Отделните лекарства имат както покриващи се, така и специфични показания, детайлизирани в кратките характеристики на лекарствените продукти.

Прилагат се при периодични фебрилни синдроми при възрастни, юноши и деца на възраст ≥ 2 години:

- Периодични криопирин-асоциирани синдроми (CAPS), включително тежки форми на фамилен студов автовъзпалителен синдром (FCAS) фамилна студова уртикария (FCU), изявяващи се с признаци и симптоми отвъд студово индуцирания уртикариален кожен обрив;
- Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS);
- Синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS) / мевалонат киназен дефицит (MKD);
- Фамилна средиземноморска треска (FMF), в комбинация с колхицин, ако е необходимо;

Показани са също при:

- Болест на Still;
- Дефицит на IL-1 рецепторен антагонист (DIRA) и дефицит на IL-36 рецепторен антагонист (DITRA);
- Мајеед синдром (хроничен рецидивиращ мултифокален остеомиелит, вродена дизеритропоеична анемия и възпалителни дерматози синдром);
- PAPA синдром (пиогенен/гноен артрит, гангренозна пиодерма и акне синдром);
- PFAPA синдром (периодичен фебрилитет, афтозен стоматит, фарингит и увеличени лимфни възли синдром).
- Tocilizumab се използва при пациенти със STAT3-GOF мутация с артрит и склеродерма-подобни промени на кожата, рефрактерни на лечение с инхибитори на TNF-α, анти-IL-1 и ритуксимаб.

Приложение: Най-често прилаганите препоръчителни дози са описани в таблица 10. Експресията на чернодробните CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 ензими се потиска от IL-6. Терапията с тоцилизумаб нормализира експресията на ензимите и може да промени плазмените концентрации на други прилагани лекарства.

Таблица 10: Интерлевкинови инхибитори

АТС код	INN	Лекарствен продукт (ЛП) Лекарствена форма	Дневна доза (ДД); Начална ДД (НДД); Поддържаща ДД (ПДД)
L04AC03	Anankira	ЛП: Kineret® ЛФ: Инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки 100 mg/0.67 ml.	За подкожно инжектиране в НДД и ПДД (възрастни) 1-2 mg/kg/ден.
L04AC07	Tocilizumab	ЛП: RoActemra® Концентрат за инфузионен разтвор 20 mg/ml във флакони 4, 10 и 20 ml	Препоръчителна ДД (възрастни): 8 mg/kg/ден (при обезитет ≤ 800 mg) като венозна инфузия веднъж на 4 седмици.
L04AC08	Canakinumab	ЛП: Ilaris® ЛФ: Прах за инжекционен разтвор 150 mg във флакони	За подкожно инжектиране в горната част на бедрото, корема, горната част на ръката или областта на седалището. НДД при възрастни и деца ≥ 4 г. с тегло ≥ 15kg: 150 mg (2 mg/kg) еднократно. След 7 дни оценка на отговора и преценяване на терапевтичното поведение. ПДД: 150-300 mg (2-4 mg/kg) до 600 mg (8 mg/kg) веднъж на 8 седмици.

2.2. АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКАРСТВА (ЦИТОСТАТИЦИ)

2.2.1. Подофилотоксинови аналози

Etoposide

Механизъм на действие: Етопозид е полусинтетично производно на подофилотоксин, което разкъсва двойноверижната ДНК чрез взаимодействие с топоизомераза II или чрез образуването на свободни радикали. Действа главно в ранната G2 и късната S фази на клетъчния цикъл. Индуцираните разкъсвания и предотвратеното възстановяване във веригата на ДНК предотвратяват навлизането в митотичната фаза на клетъчното делене и водят до клетъчна смърт.

Показания: При пациенти с имунодисрегулаторни синдроми (HLH-хемофагоцитна лимфохистиоцитоза: фамилна форма). Дозите и продължителността на лечението се преценяват индивидуално в зависимост от вида на имунния дефицит, както и други фактори, свързани с терапевтичната ефективност и безопасност (таблица 11).

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, хипотензия, алоpecia, миелосупресия, нисък серумен албумин, нарушена бъбречна и чернодробна функция, синдром на тумор лизис и мутагенен потенциал, реакция на мястото на инжектиране и при попадане екстравазално.

Таблица 11: Etoposide

АТС код	INN	Лекарствена форма	Дневна доза (ДД); Начална ДД (НДД); Максимална ДД (МДД)
L01CB01	Etoposide	Концентрат за инфузионен разтвор 20 mg/ml в ампули 2,5 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml, 25 ml и 50 ml.	Концентрация на разтвор за венозна инфузия (след разреждане с 5% глюкоза или физиологичен разтвор): 0,2 mg/ml, в непрекъснатата инфузия 30 минути до 2 ч. ДД: 50-100(120) mg/m ² /ден (възрастни) и 75-120(150) mg/m ² /ден (деца) във венозна инфузия до 5 дни (повторно след 3 седмици).

2.2.2. Антиметаболити на фолиевата киселина**Methotrexate (MTX)**

Механизъм на действие: Антинеопластичен антиметаболит с имunosупресиращи свойства, аналог на фолиевата киселина. Инхибира дихидрофолат редуказата и намалява образуването на тетраhydroфолат, необходим за синтеза на тимидилат, пуринови нуклеотиди и аминокиселини (серин, метионин). Нарушава синтеза на нуклеинови киселини и ключови клетъчни протеини.

Показания: При пациенти с **ПИД и прояви на автоимунитет (таблица * и **)** вкл. пациенти с имунодисрегулаторни синдроми (HLH - хемофагоцитна лимфохистиоцитоза: фамилна форма, X-свързан лимфопролиферативен синдром), при пациенти с тип I интерферонопатии.

Нежелани реакции: Миелосупресия с неутропения и тромбоцитопения; диария; токсични ефекти върху кожата и лигавицата на СЧТ (мукозит); опортюнистични инфекции, хепатотоксичност, белодробни инфилтрати и фиброза при продължителна терапия. Токсичните ефекти на метотрексата са концентрация- и време-зависими. За намаляване на токсичните ефекти и при приложение на МТХ се прилага фолинова/левофолинова киселина (leucovorin, calcium levofolate).

Приложение: Различните лекарствени форми на МТХ могат да се прилагат перорално, подкожно, интрамускулно, интравенозно или интратекално (таблица 12). Дозите, честотата и начинът на приложение и общата продължителност на лечението, както и комбинирането с други цитостатични лекарства, се преценяват индивидуално и са обект на чести модификации, свързани с терапевтичната ефикасност и безопасност на МТХ.

Таблица 12: Methotrexate

АТС код	INN	Лекарствена форма	Начална ДД (НДД); Поддържаща ДД (ПДД); Максимална ДД (МДД)
L01BA01	Methotrexate	Инжекционен разтвор 25 mg/ml в ампули 2, 4, 8, 20 и 40 ml; Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка: 7,5 mg; 10 mg; 12,5	ДД (възрастни): 2,5(7,5)-10(15-25) mg <i>p.o.</i> , <i>s.c.</i> , <i>i.m.</i> или <i>i.v.</i> веднъж седмично. МДД: 25 mg веднъж седмично. ПДД: 10-20 mg веднъж седмично.

		mg; 15 mg; 17,5 mg; 20 mg; 22,5 mg и 25 mg; Таблетки 2,5 mg; 5 mg и 10 mg; Перорален разтвор 2 mg/ml във флакони 60 ml	Таблетките се приемат 1 ч. преди или 1,5-2 ч. след хранене.
--	--	--	---

2.2.3. Други антинеопластични лекарства

2.2.3.1 Моноклонални антитела

Rituximab Anti-CD20

Ритуксимаб е продукт на генното инженерство, химерно мише/човешко моноклонално антитяло. Представява гликозилиран имуноглобулин с човешки IgG1 константни участъци и миши последователности в леките и тежките вериги на вариабилните участъци. Насочен е срещу CD20 антигена на повърхността на нормални и злокачествени В лимфоцити.

Механизъм на действие: Свързва се специфично с трансмембрания антиген CD20 – негликозилиран фосфопротеин, локализиран върху пре-В и зрели В лимфоцити (нормални и злокачествени). Областта Fab на ритуксимаб се свързва с CD20 антигена на В лимфоцитите, а Fc областта може да включи ефекторната функция на имунната система, като медира В-клетъчното лизиране и индуцира клетъчна смър чрез апоптоза.

Показания: В зависимост от състоянието, за което са назначени, лекарствата, съдържащи ритуксимаб (*референтно лекарство MabThera[®] и биоподобни Truxima[®] и Blitzima[®]*), се прилагат самостоятелно или в комбинация с химиотерапия (в онкологията) или с лекарства, използвани за възпалителни заболявания (метотрексат или кортикостероид) (таблица 13).

- Пациенти с ПИД и прояви на автоимунитет (таблица 1 и 2) вкл. пациенти с имунодисрегулаторни синдроми (HLH- хемофагоцитна лимфохистиоцитоза/FHL форма). Втора линия на избор при лечение на автоимунни цитопении при ПИД (автоимунна хемолитична анемия- АХА, имунна тромбоцитопенична пурпура-ИТП и автоимунна неутропения-АН. При СVID асоцииран СЛЕ.
- Пациенти с белодробна алвеоларна протеиноза.
- Пациенти с анти-IFN γ автоантитела, които имат тежки дисеминирани инфекции с вътреклетъчни патогени, особено нетуберкулозни микобактерии.

Нежелани реакции: При 77% от пациентите се наблюдават различни НЛР, свързани с инфузията на ритуксимаб. Необходимо е проследяване за проява на синдром на освобождаване на цитокини (IRR) с честота 10%. При тежки реакции (тежка диспнея, бронхоспазъм или хипоксия), инфузията незабавно се преустановява и не се възобновява до нормализиране на състоянието и лабораторните показатели. При повторно приложение се стартира с редуцирана наполовина предходна доза, като при нова проява на нежелани ефекти лечението се преосмисля индивидуално. При леки до умерени остри реакции се препоръчва намаляване скоростта на инфузия. Възможни са ограничаващи приложението съвкупни реакции, включващи IRR, синдром на туморен лизис (хиперурикемия, хиперкалиемия, хипокалциемия, хиперфосфатемия, остра

бъбречна недостатъчност, повишаване на лактатдеhidрогеназата), тежка дихателна недостатъчност, анафилаксия и други прояви на свръхчувствителност. Описани са тежки инфекции в хода на лечението, неинфекциозен хепатит, сърдечни аритмии, хипотония, хематологични нарушения, хипогамаглобулинемия, стомашно-чревни оплаквания и тежки кожни реакции (синдром на Lyell и синдром на Stevens-Johnson) и др. Съобщава се за много редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), което налага проследяване на неврологичните, когнитивни и психични показатели от специалист.

Приложение: Дозите варират в зависимост от вида на заболяването и вида на лекарството (таблица 13). Лекарството се прилага под внимателното наблюдение на специалист и при наличие на условия за незабавна пълна ресусцитация. Необходима е премедикация с антипиретик и антихистамин (напр. парацетамол и дифенхидрамин) преди всяко приложение. За намаляване на реакциите се обсъжда прилагане на ГКС преди първа инфузия (напр. метилпреднизолон интравенозно), когато не присъстват в терапевтичния план. Клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 16-24 седмици от първоначалния курс. Препоръчителната начална скорост на инфузия е 50 mg/час през първите 30 мин и допустимо повишаване с по 50 mg/час на всеки 30 минути, максимално до 400 mg/час. Следващите дози могат да бъдат вливани с начална скорост 100 mg/час и увеличавани с по 100 mg/час на 30 мин, максимално до 400 mg/час .

Таблица 13: Rituximab

АТС код	INN	Лекарствен продукт (ЛП) Лекарствена форма (ЛФ)	Дневна доза (ДД); Максимална курсова доза (МКК)
L01XC02	Rituximab	<i>Референтен ЛП: MabThera[®]</i> <i>Биологично подобни ЛП:</i> Truxima [®] и Blitzima [®] ЛФ: Концентрат за инфузионен разтвор 100 mg/10 ml и 500 mg/50 ml.	Препоръчителна ДД: 375 mg/m ² т.п. (или 1000 mg) във венозна инфузия еднократно или в 2 последователни инфузии веднъж седмично през 1-2 седмици. МКК: 375 mg/m ² телесна повърхност във венозна инфузия веднъж седмично, общо 4 инфузии.

2.2.3.2 Протеинкиназни инхибитори: Янус-киназни (JAK) инхибитори

Ruxolitinib

Механизъм на действие: Руксолитиниб е селективен инхибитор на вътреклетъчните тирозинкинази Янус-кинази 1 и 2 (JAK1 и JAK2), които медирират сигналните пътища на редица цитокини и растежни фактори, важни за хемопоезата и имунната функция.

Показания: За лечение на пациенти със STAT1-GOF мутация с асоцииран автоимунитет, включително автоимунни цитопении и рефрактерна на лечение алоpecia ареата. Доказано е, че руксолитиниб намалява свръхчувствителността към IFN-гама, възстановява броя на Th17 и Treg , индуцира дълготраен контрол върху автоимунитета (до 6 месеца след лечението), подобява симптомите на кожно-лигавичната кандидоза.

Нежелани реакции: Дозозависими хематологични реакции (тромбоцитопения, анемия и неутропения), инфекции, херпес зостер, поява на синини, замаяност, главоболие, повишение на аминотрансферазите, хиперхолестеролемия.

Приложение: Пълната кръвна картина, включително диференциално броење на левкоцити, трябва да се проследява на всеки 2-4 седмици, докато дозата на Jakavi стане постоянна и когато е клинично показано след това. Препоръчителната начална доза е 15 mg два пъти дневно при пациенти с тромбоцитен брой между 100000/mm³ и 200000/mm³ и 20 mg два пъти дневно при пациенти с тромбоцитен брой > 200000/mm³. Максималната ДД е 25 mg 2 пъти дневно (таблица 14).

Таблица 14: Ruxolitinib

АТС код	INN	Лекарствен продукт (ЛП) Лекарствена форма (ЛФ)	Дневна доза (ДД); Максимална курсова доза (МКК)
L01XE18	Ruxolitinib	ЛП: Jakavi® ЛФ: Таблетки 5mg	Препоръчителната начална ДД е 15 mg два пъти дневно при тромбоцитен брой 100000 - 200000/mm ³ и 20 mg два пъти дневно при пациенти с тромбоцитен брой > 200000/mm ³ . Максималната ДД е 25 mg 2 пъти дневно.

2.3. Имуностимуланти

2.3.1. Миелоидни колония-стимулиращи фактори

Гранулоцитен колония-стимулиращ фактор (G-CSF)

Filgrastim

Рекомбинантен, непегилиран човешки гранулоцитен колония-стимулиращ фактор (G-CSF), произведен чрез рекомбинантна ДНК технология от E. coli (K12).

Механизъм на действие: Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира продукцията и отделянето на функционални неутрофили от костния мозък. Неупоген съдържа рекомбинантен г-metHu G-CSF (филграстим), който води до значително дозозависимо повишаване на броя на периферните кръвни неутрофили за 24 часа, с незначително увеличаване на моноцитите. Неутрофилите, произведени в отговор на филграстим, показват нормална или засилена функция, което е установено при тестове за хемотоксична и фагоцитна функция. След преустановяване на терапията с филграстим, броят на циркулиращите неутрофили намалява с 50% за период от 1-2 дни и достига нормални стойности за 1 до 7 дни. При пациенти, деца или възрастни с тежка конгенитална, циклична или идиопатична неутропения сабсолютен брой неутрофили $\leq 0.5 \times 10^9/l$ и анамнеза за тежки или повтарящи се инфекции, продължителното прилагане на филграстим е показано за увеличаване на броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързани с инфекция събития.

Показания:

- За корекция на неутропения при хипер IgM синдром.

- При пациенти с циклична неутропения G-CSF се препоръчва за всички болни. Приблизително 90% от пациентите с циклична неутропения или тежка хронична неутропения (известен или неизвестен дефект) отговарят на терапия с G-CSF с повишаване на броя неутрофили; Дозите са индивидуални и варират от под 5 до 120 µg/kg/ден.

- При WHIM синдром (Warts, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency, and myelokathexis- брадавици, хипогамаглобулинемия, имунен дефицит и миелокатексия)

Нежелани реакции: Прояви на свръхчувствителност, включително анафилаксия; белодробни нежелани реакции (интерстициална белодробна болест), диспнея, кашлица, фебрилитет, тежък респираторен дистрес синдром, гломерулонефрит, нарушена капилярна пропускливост, спленомегалия и руптура на слезката, злокачествен растеж на клетки, миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия, тромбоцитопения, левкоцитоза, имуногенност, аортит и др.

Приложение: Препоръчителната доза филграстим е 0.5 MU(5 mcg)/kg/24 ч. Може да се прилага като дневна подкожна инжекция или като дневна интравенозна инфузия, разреден с 5% разтвор на глюкоза за период от 30 минути. Подкожният път се предпочита в повечето случаи. Ежедневното приложение продължава, докато се премине най-ниското очаквано ниво на неутрофилите и техният брой се възстанови до нормални граници.

При конгенитална неутропения препоръчителната начална доза е 1,2MU (12mcg)/kg/24 ч. подкожно, приложена като единична доза или на отделни дози. При идиопатична или циклична неутропения препоръчителната начална доза е 0,5MU (5mcg)/kg/ден подкожно, приложена като единична доза или на отделни дози.

Lenogastrim

Pegfilgrastrim

Пегфилграстимът е пегилиран G-CSF, произведен от клетки на *E. coli* чрез рекомбинантна ДНК технология, последвана от конюгация с полиетиленгликол (ПЕГ).

Гранулоцит макрофажен колония-стимулиращ фактор GM-CSF

Molgramostim (АТС код: L03AA03)

Човешки рекомбинантен гранулоцит-макрофагеален колония-стимулиращ фактор (GM-CSF), експресиран в дрожди. Гликопротеин с 127 остатъка. Заместването на Leu23 е основна разлика от естествения протеин.

Показания:

- За корекция на неутропения при хипер ИгМ синдром;
- За корекция на неутропенията при пациенти с циклична неутропения или тежка хронична неутропения (известен или неизвестен дефект);
- При пациенти с белодробна алвеоларна протеиноза (РАР). Прилага се както инхалаторно така и подкожно с дългосрочен и безопасен ефект;
- При пациенти с хронична кожно-лигавична кандидоза (СМСС)

Приложение: За корикция на неутропения при пациенти с ПИД най-често използваната доза е 250 mcg/m²/ден, но са възможни и други дозирания в зависимост от клиничните показания (таблица 15).

Таблица 15: Миелоидни растежни колони-стимулиращи фактори

АТС код	INN	Лекарствен продукт (ЛП) Лекарствена форма (ЛФ)	Дневна доза (ДД); Максимална курсова доза (МКК)
L03AA02	Filgrastim	Референтно лекарство: Neupogen [®] Биоподобно лекарство: Nivestim [®] ЛФ: Инжекционен / инфузионен разтвор в предварително напълнени спринцовки 12MU/0.2 ml, 30 MU/0.5 ml и 48 MU/0.5 ml	При конгенитална неутропения препоръчителната начална доза е 1,2MU (12mcg)/kg/24 ч. <u>подкожно</u> , приложена като единична доза или на отделни дози. При идиопатична или циклична неутропения препоръчителната начална доза е 0,5MU (5mcg)/kg/ден <u>подкожно</u> , приложена като единична доза или на отделни дози.
L03AA03	Molgramostim		
L03AA10	Lenograstim	Granocyte [®] ЛП: Лиофилизат във флакони по 33 600 MU (263 mcg) с разтворител 1 ml	ДД: 5-12 mg/kg 150 mg/m ² (= 19.2 MU/m ²) като подкожна инжекция, подкожна или венозна инфузия.
L03AA13	Pegfilgrastim	ЛП: Neulasta [®] ЛФ: Инжекционен разтвор 6mg/0,6ml в предварително напълнена спринцовка.	ДД (възрастни): Една доза 0.6 mg <u>подкожно</u> около 24 ч. след цитотоксична ХТ.

2.3.2. Интерферони

Интерферон гама -1b (IFN-gamma 1b)

Immukin[®] (АТС код: L03AB03) Инжекционен разтвор 106 IU (0.1 mg) за подкожно приложение.

Механизъм на действие: Рекомбинантен човешки интерферон гама-1b. Свързва се директно към рецептора за интерферон гама - тип II IFNGR1, което води до формиране на комплекс от IFNGR1 и IFNGR2. Това активира JAK1 и JAK2 кинази, които образуват STAT1 докинг място. Резултатът е STAT1 фосфорилиране, ядрена транслокация и инициране на генна транскрипция на множество имуно-свързани гени.

Показания:

- За лечение на хронична грануломатозна болест в доза 50 mg/m² , подкожно 3 пъти седмично.
- При пациенти с менделов тип на унаследяване на възприемчивост към микобактериални инфекции с частични мутации в 1 IFNGR1/2 или дефекти в IL-12p40 или IL-12 b1 рецептор в доза 200 µg/m².

2.3.3. Други имуностимуланти

Pegademase (Polyethylene glycol-conjugated adenosine deaminase, PEG-ADA)

Представява пегилирана рекомбинантна аденозин деаминаза. Терапевтичният ефект на лекарството е оптимизиран чрез ковалентно свързване на ензима с полиетиленгликол (пегилиране). По молекулна дефиниция представлява генетично модифицирана говежда аденозин деаминаза с модификация на позиция 74 цистеин/серин и с около 13 метокси полиетилен гликолови вериги, свързани чрез карбонилна група в аланинови и лизинови остатъци. Използва се за ензимно заместване.

Механизъм на действие: Дефицит на пегадемаза се наблюдава при около 15% от пациентите с тежък комбиниран първичен имунодефицит (SCID, ТКИД). Ензимът катализира метаболизма на пуриновите нуклеозиди, участващи в изграждането на ДНК и РНК. При дефицит на пегадемаза се натрупват пуринови субстрати аденозин и 2'-деоксиаденозин и техни токсични метаболити, които потискат узряването и биологичния цикъл на лимфоцитите и водят както до имунна дисфункция, така и до неимунологични патологични разстройства в развитието на организма. Заместителното лечение с пегадемаза коригира метаболитните нарушения, подобрява имунните функции и намалява честотата на опортюнистични инфекции, свързани с ADA-дефицит.

Показания: Пегадемазата е първото успешно лекарство за ензимна заместителна терапия при ПИД, одобрено от FDA (1990 г.) за лечение на ТКИД, който е свързан с тежки нарушения в клетъчно-медиацията и хуморалния имуноен отговор, редуция в броя и функциите на лимфоцитите и развитие на животозастрашаващи инфекции, диария и дерматит, обикновено проявяващи се още в най-ранна детска възраст (кърмачета \leq 3-мес.). Своевременната диагноза и лечение са критични за предотвратяване на потенциални фатални последици. Лекарството се прилага при пациенти с ТКИД, причинен от дефицит на ADA, като втора линия на заместителна терапия при невъзможност или неуспех на ТХСК или генна терапия. Повечето пациенти имат значително подобрение с изразено намаление на опортюнистичните инфекции, въпреки че имунната реконструкция въз основа на броя на лимфоцитите или антителния отговор са непълни. Антитела към PEG-ADA се образуват при над 50% от пациентите. Серумната активност на ADA и нивото на серумните нуклеотиди се използват за мониториране на отговора към лечението.

Нежелани реакции: Главоболие, зачервяване и болка в мястото на инжектиране, рядко хемолитична анемия, тромбоцитемия, уртикария.

Приложение: Дозата и курсът на лечение се определят строго индивидуално, в зависимост от възрастта на пациента, клиничното състояние и степента на имуноен дефицит, при стриктно мониториране на лабораторните и имунони показатели, плазмената активност на ензима (15-35 $\mu\text{mol/hr/ml}$) и биохимичните маркери за ADA-дефицит (например еритроцитен dATP \leq 0.005-0.015 $\mu\text{mol/ml}$). Препоръчителната начална доза за интрамускулно приложение веднъж седмично е 10 U/kg i.m. за първата инжекция, 15 U/kg i.m. за втората инжекция и 20 U/kg i.m. за третата инжекция. като лекарството се прилага два пъти седмично. Обичайната поддържаща доза е 20-30 U/kg i.m. 1-2 пъти седмично. Максималната единична доза е 30 U/kg i.m. (таблица 16).

Таблица 16: Pegademase

АТС код	INN	Лекарствен продукт (ЛП) Лекарствена форма (ЛФ)	Дневна доза (ДД); Максимална курсова доза (МКК)
L03AX04	Pegademase	ЛП: Adagen® (pegademase bovine) ЛФ: Инжекционен разтвор за интрамускулно приложение 250 U/ml във флакони 1.5 ml..	Препоръчителна начална Д: 10 U/kg i.m. веднъж седмично. Препоръчителна поддържаща Д: 20 U/kg i.m. 1-2 пъти седмично. Максимална Д: 30 U/kg i.m. <i>Виж обясненията в раздел „Приложение“</i>

3. АНТИПОДАГРОЗНИ ЛЕКАРСТВА

3.1. Лекарства, които не повлияват метаболизма на пикочната киселина

Colchicine

Колхицинът е токсичен алкалоид, натурално извлечен от семената на *Colchicum autumnale* L. (есенен минзухар, "ливаден шафран") и присъстващ в някои други растения от рода *Colchicum*. Познат е като „митотична отрова“ („отрова на вретеното“), поради основното си действие на „метафазен инхибитор“, чрез което нарушава формирането и реконструкцията на клетъчния „цитоскелетон“.

Механизъм на действие: Колхицинът селективно потиска асамблирането на микротубулите в различни клетки, включително левкоцити, вероятно чрез свързване и интерфериране с полимеризацията на микротубулната субединица тубулин. Лекарството намалява левкоцитния хемотаксис и фагоцитоза и инхибира образуването и освобождаването на хемотаксичен гликопротеин. Редуцира също продукцията на левкотриен В4 и образуването на свободни радикали.

Показания:

- Пациенти с фамилна средиземноморска треска (FMF). Ежедневната употреба на лекарството облекчава симптомите при 95% от случаите, като приблизително 75% постигат почти пълна ремисия. Лечението с колхицин значително намалява риска от развитие на амилоидоза при тези болни.
- Селектирани пациенти с чести пристъпи на PFAPA синдром в дневна доза от 0.5-1.0 mg.

Нежелани реакции: Най-често се засягат органи с висока степен на пролиферация. Чести са оплакванията от страна на СЧТ (гадене, повръщане, коремна болка), по-рядко нарушения на ЦНС (гадене, световъртеж, мионевропатия при продължителна употреба), хематологични нарушения, рабдомиолиза, бъбречни и кожни прояви, алопеция, алергични реакции. Нарушава се способността за шофиране и работа с машини на фона на колхицин. При прилагане на колхицин заедно с инхибитори на СУРЗА4 (макролиди, сок от грейпфрут) рискът от токсичност нараства. Едновременното лечение със статини повишава риска от миопатия и рабдомиолиза. При възстановяване от остра интоксикация може да настъпи трайна алопеция след 10-14 дни. Колхицинът е категорично противопоказан при бременност, като противозачатъчните мерки трябва да продължат 6 мес. след спиране на терапията. При

мъже, поради възможно увреждане на сперматозоидите, също е необходимо въздържане от продължаване на потомството по време на и до 6 мес. след лечението.

Приложение: Възрастни: Обичайна доза: 1,2 mg до 2,4 mg перорално дневно, прилагани в 1 или 2 разделени дози. Увеличаването на дозата трябва да се прави с по 0,3 mg/ден, съобразно поносимостта и контрола на заболяването. При поява на непоносими нежелани реакции, дозата трябва да се намалява също с по 0,3 mg/ден. Максимална доза: 2,4 mg / ден

Деца: от 4 до 6 години: 0.3 до 1.8 mg дневно, приложени в 1 или 2 разделени дози; от 6 до 12 години: 0,9 до 1,8 mg перорално дневно, прилагани в 1 или 2 разделени дози; над 12 години: 1,2 до 2,4 mg дневно през устата, прилагани в 1 или 2 разделени дози. Увеличаването на дозата трябва да се прави на стъпки с по 0,3 mg/ден, съобразно поносимостта и контрола на заболяването. При поява на непоносими нежелани реакции, дозата трябва да се намалява също с по 0,3 mg/ден. Максимална доза: 2,4 mg /ден (таблица 17).

Таблица 17: Colchicine

АТС код	INN	Лекарствен продукт (ЛП) Лекарствена форма (ЛФ)	Дневна доза (ДД); Максимална дневна доза (МДД)
M04AC01	Colchicine	ЛП: Colchicum-Dispert [®] ЛФ: Обвити таблетки 0.5 mg.	Дозата се определя индивидуално (виж описанието в текста); МДД за възрастни ≤ 12 таблетки.

4. ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА

4.1. Хематологични лекарства, прилагани при наследствен ангиоедем

4.1.1. C1-естеразни инхибитори

Наследственият (херeditарен) ангиоедем (НАЕ) е клинична изява на вроден количествен или качествен дефицит на C1 естеразния инхибитор (C1 INH) на комплементната система вследствие на автозомно-доминантно унаследен дефект в неговия ген. Небалансираното активиране на таргетни протеази води до натрупване на брадикинин, който повишава съдовата пропускливост и предизвиква периодични кризи от подкожни и лигавични отоци (вкл. оток на ларинкса), както и коремни кризи поради оток на червата. Тип I и тип II НАЕ се свързват с мутации в гени за C1 INH. Най-чест е тип I (в 85% от случаите), при който дефектният ген не продуцира C1 INH и води до количествен дефицит. При тип II (около 15% от случаите) дефектният ген продуцира нефункционален C1 INH, който може да има нормални серумни стойности, но функцията му е понижена и е налице качествен дефицит. При третия тип НАЕ, който се проявява предимно при възрастни, не се установяват промени в серумните нива на C1-INH. Описан е при жени (X-свързана доминантна форма) и е зависим от естрогени, но не и от дефицит на C1 INH. Свързан е с Factor XII. Обострянето е обикновено през бременността, както и при използване на хормонални контрацептиви. Описани са и други причини за поява на херeditарен ангиоедем, дължащи се на мутации в ангиопоетин -1 гена (НАЕ-ANGPT1), гена на плазминогена (НАЕ-PLG), както и неизвестни към този момент мутации (НАЕ-UNK).

За разлика от алергичния ангиоедем, лечението на НАЕ с адреналин, ГКС и антихистамини невинаги е достатъчно ефективно, може да забави подходящото лечение и да наложи интубация. Приложението на C1-инхибиторните концентрати прекратява нарастването на отока след 30 min и води до значителното му намаляване в рамките на 4 ч. Препаратите за подкожно приложение са подходящи и за краткосрочна профилактика при дентални, медицински и малки хирургични процедури.

Човешки C1-естеразен инхибитор

Инхибиторът на C1 естеразата (човешки) се състои от високо пречистен, пастьоризиран и лиофилизиран концентрат на ендегенен комплементен компонент 1 на естеразния инхибитор (hC1INH), изолиран от човешка плазма.

Механизъм на действие: Основната функция на ендегенния плазмен протеин C1INH е да регулира *in vivo* активирането на пътищата на комплементната система, основно чрез инхибиране на целеви протеази, включително активирани C1s, каликреин, фактор XIIa и фактор XIa. Човешкият C1INH потиска действието на тромбина в рамките на коагулационния път и на tPA и плазмина в рамките на фибринолитичния път. Недостигът на C1INH предизвиква плазмено активиране на каликреин и генериране на вазоактивния пептид брадикинин. Разцепването на C4 и C2 остава неконтролирано и настъпва автоактивиране на комплементната система. Ефектите от липсата на ензимно инхибиране от инхибитора на C1 естеразата водят до отоци, дължащи се на излив на течност от кръвоносните съдове в съединителната тъкан и клинична изява на наследствен ангиоедем (НАЕ).

Показания: За остро лечение и краткосрочна профилактика на НАЕ при деца и възрастни, с проява на отоци на крайниците, лицето, торса, орофаринкса, гениталиите, ларинкса и гастроинтестиналния тракт.

Приложение: За остро лечение на НАЕ се прилага Verinert[®]. Препоръчителната доза на лекарството при деца и възрастни е 20 U/kg телесно тегло. При оперативни и диагностични процедури, особено по главата и шията, профилактично се използва C1 инхибиторен концентрат 10-20 U/kg, приложен интравенозно, под лекарски контрол, 1 час преди процедурата. При ларингеален ангиоедем с най-висок риск от летална асфиксия, дозата на C1 инхибитора се преценява индивидуално. Обикновено симптомите намаляват за 15-30 min и изчезват напълно в следващите 12 ч. При деца с НАЕ и данни за „остър корем“ апликирането на начална доза 500 U и повтарянето ѝ след 4 ч е достатъчно, за да блокира абдоминалните симптоми, но максималната доза не трябва да превишава 20 U/kg. За превенция на НАЕ се прилага Verinert 2000[®], който е нов продукт за страната ни (2019 г.) Препоръчителната доза за деца и възрастни е 60 IU/kg за самостоятелно подкожно инжектиране в коремната област. Лечението с C1-инхибитор от плазма е предпочитаната опция не само при деца, но и при бременни или кърмачки с НАЕ.

Conestat alfa

Рекомбинантен C1-естеразен инхибитор, аналог на ендегенния комплементен компонент-1 естеразен инхибитор (rhC1INH), пречистен от млякото на трансгенни

зайци. Аминокиселинната секвенция на конестат алфа е идентична с тази на ендогенния C1INH.

Механизъм на действие е същият, описан при човешки инхибитор на C1 естеразата.

Показания: За лечение на остри пристъпи на НАЕ. Медикаментът се прилага под формата на една интравенозна инжекция от 50 U/kg телесно тегло и е показан само за остро лечение. Продължителността на действие е около 3 ч.

Нежелани реакции: Конестат алфа съдържа следи от заешки протеин. Преди лечение да се снесе анамнеза за предишен контакт на пациента със зайци и евентуални признаци за алергична реакция, както и за установена непоносимост към краве мляко. Възможни са реакции на свръхчувствителност към лекарството (уртикария, хипотония, анафилаксия). Други леки до умерени реакции: главоболие, рядко гадене, диария, световъртеж.

Приложение: Лекарственият продукт Ruconest[®] е показан при възрастни и деца над 12 г. възраст. Дозите, базирани на kg телесно тегло, са описани в таблица 18. В повечето случаи, единична доза Conestat alfa е достатъчна за лечение на остър пристъп на НАЕ. При незадоволително повлияване може да се приложи допълнителна доза от 50 U/kg т.т. до 4200U. Не трябва да се прилагат повече две дози (4200U) в рамките на 24 ч. Всеки флакон Ruconest[®] (2100U) се разтвора с 14 ml вода за инжекции. Приготвеният бистър безцветен разтвор съдържа 150U/ml конестат алфа.

4.1.2. Селективни антагонисти на брадикинин тип 2 рецепторите

Icatibant

Механизъм на действие: Икатибант е селективен конкурентен антагонист на брадикинин тип 2 (B2) рецепторите. Представлява синтетичен декапептид със структура, подобна на брадикинина, но с 5 непротеиногенни аминокиселини.

Показания: При НАЕ повишените концентрации на брадикинин са важен медиатор при развитие на клиничните симптоми. Икатибант е одобрен в ЕС за симптоматично лечение на остри пристъпи на НАЕ при пациенти с дефицит на C1INH. Тъй като НАЕ се счита за рядко заболяване, Firazyr[®] е определен като „лекарство сирак“ (2003 г.).

Нежелани реакции: Преходни кожни реакции в мястото на приложение (зачервяване, сърбеж, парене, болка), замаяност, главоболие, реакции на свръхчувствителност, фебрилитет, повишени трансаминази и др.

Приложение: Лекарството Fyrazir[®] е показано за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст над 2 години. Лекарствената форма е удобна за добен за самостоятелно подкожно приложение чрез бавна инжекция, за предпочитане в коремната област. Терминалният плазмен полуживот е около 1-2 ч. Препоръчителната доза за възрастни е еднократна подкожна инжекция Fyrazir[®] 30 mg. При недостатъчно облекчение или рецидив на симптомите може да бъде приложена втора инжекция след 6 ч. При недостатъчен отговор е допустимо прилагането на трета инжекция след още 6 ч., но не повече от 3 инжекции/24 ч. При деца на възраст ≥ 2 г. дозите се определят индивидуално на база телесно тегло: 12-25 kg – 10 mg (1 ml); 26-40 kg – 15 mg (1.5 ml); 41-50 kg – 20 mg (2 ml); 51-65 kg – 25 mg (2.5 ml); > 65 kg: 30 mg (3 ml). Не се препоръчва употреба на лекарството при бременни и при деца ≤ 2 -годишна възраст.

Таблица 18: C1-естеразни инхибитори

АТС код	INN	Лекарствен продукт (ЛП) Лекарствена форма (ЛФ)	Дневна доза (ДД) Максимална ДД (МДД)
B06AC01	C1-inhibitor, plasma derived	ЛП Berinert [®] : ЛФ: Прах и разтворител за инжекционен / инфузионен разтвор за <i>i.v.</i> приложение 500 IU във флакони. ЛП Berinert 2000 [®] : ЛФ: Прах и разтворител за инжекционен разтвор за подкожно приложение 2000 IU във флакони.	Berinert[®] : Терапия на остър НАЕ при деца и възрастни. Препоръчителна Д: 20 IU/kg <i>i.v.</i> при остър пристъп; скорост на въвеждане 4 ml/min. Berinert 2000[®] : Превенция на повтарящи се НАЕ при деца и възрастни. Препоръчителна доза (превенция): 60 IU/kg за самостоятелно подкожно инжектиране в коремната област.
B06AC04	Conestat alfa	ЛП: Ruconest [®] ; прах за инжекционен разтвор за интравенозно приложение 2100 U във флакони.	Прилага се бавно <i>i.v.</i> за около 5 мин. Препоръчителна ДД на база т.т.: Възрастни и деца над 12 г. ТТ < 84 kg: 50U/kg т.т. еднократно <i>i.v.</i> ; ТТ ≥ 84 kg: 4200U (два флакона) еднократно <i>i.v.</i>
B06AC02	Icatibant	ЛП: Fyrazir [®] ; Инжекционен разтвор за <i>s.c.</i> приложение в предварително напълнена спринцовка 30 mg/3 ml.	ДД: Една инжекция бавно <i>s.c.</i> в коремната област при пристъп. МДД: До 3 инжекции/24 ч. през 6 ч.; не повече от 8 инжекции/мес.

5. ИМУННИ СЕРУМИ И ИМУНОГЛОБУЛИНИ

5.1. Човешки имуноглобулини

Интравенозният имуноглобулин (IVIg) е смес от IgG1 и други антитела, получени от човешка плазма на здрави доброволни донори. IgG подкласовете са напълно представени в следните пропорции: 70.3% IgG1, 24.7% IgG2, 3.1% IgG3 и 1.9% IgG4. Препаратите се използват основно за заместителна терапия при първични и вторични имунни дефицити, но също намират приложение като анти-идиотипна терапия при автоимунни заболявания, напр. синдрома на Гилен-Баре. В определени дози имат и имунорегулаторен ефект.

Лекарствени продукти: Интравенозни разтвори, АТС код J06BA02, 100 mg/ml - 50 ml, 100 mg/ml - 20 ml

За подкожно приложение, АТС код J06BA01, 165 mg/ml - 20 ml, 165 mg/ml - 10 ml

Показания:

- Пациенти с тежки комбинирани имуноен дефицит (ТКИД) или със съмнение за ТКИД;
- Пациенти с комбинирани имунони дефицити с по-лека изява;
- Пациенти с дефицити на хуморалния имуноен отговор (X свързана агамаглобулинемия, общ вариабилен имуноен дефицит, селективен дефицит на ИгГ

субкласове, определени пациенти със селективен дефицит на IgA, дефицит на специфични антитела, транзиторна хипогамаглобулинемия, синдроми на дефекти в класовото превключване на имуноглобулини-хипер IgM синдром, неуточнена хипогамаглобулинемия);

- Пациенти със синдромни имунни дефицити (WAS синдром, атаксия-телангиактазия, синдроми, свързани с хромозомна нестабилност и нарушения в ДНК възстановяването, синдром на Di-George, имуно-остеозна дисплазия, синдром на Comel-Netherton, хипер IgE синдром, чернодробна венооклузивна болест с имунен дефицит, вродена дискератоза);
- Пациенти със синдроми на имунна дисрегулация (X-свързан лимфопролиферативен синдром-селектирани пациенти).
- Пациенти с дефицит на първичния имунен отговор (синдром на NEMO, WHIM синдром, тип I интерферонопатии);
- Автовъзпалителни синдроми (при селектирани пациенти с хипер IgD синдром);
- пациенти с Фенокопия на ПИД (пациенти с антицитоклинови антитела).
- Селектирани пациенти с ПИД и автоимунитет (автоимунни цитопении и/или други автоимунни прояви- артрит, СЛЕ и СЛЕ-подобни, васкулит)
- Пациенти с миелом или хронична лимфоцитна левкемия с тежка вторична хипогамаглобулинемия и рецидивиращи инфекции.
- Деца с вроден синдром на придобит имунен дефицит (СПИН), които са имали многократни бактериални инфекции.
- Идиопатична тромбоцитопенична пурпура, при възрастни или деца с висок риск от кървене или преди операция за коригиране на броя на тромбоцитите.
- Синдром на Guillain Barré
- Болест на Kawasaki.
- Алогенна трансплантация на костен мозък

Нежелани реакции: При интравенозно приложение: свръхчувствителност и анафилактични реакции, бъбречна дисфункция, тромбоемболични събития, главоболие, замаяност, хирептония, хипотония, гадене, повръщане, болки в гърба, болка в гърдите, горещи вълни, реакция на мястото на инжектиране, повишаване на чернодробните ензими. При подкожно приложение: реакция на мястото на инжектиране, свръхчувствителност и анафилактични реакции, хипотония, главоболие, замаяност, болки в гърба, артралгия, треска, умора.

Прложение: Особености и проследяване.

С изключение на селективния IgA дефицит и преходна хипогамаглобулинемия в детска възраст, пациентите с диагностициран антителен дефицит се лекуват през целия си живот с имунозаместителна терапия с редовни интравенозни (IV) или подкожни (SC) инфузии. Полуживотът на тези IgG антитела е 19-21 дни или по-дълъг при имунодефицитни пациенти, като количествата на другите имуноглобулинови класове (IgA, IgM) са изключително ниски, така че те не допринасят за повишаване серумното ниво на тези протеини в пациента. Интервалът между инфузиите обикновено е 2 до 4 седмици при интравенозен начин на приложение и по-често (1 до 14 дни) при подкожно приложение, въпреки че сега има Ig препарати, които могат да се прилагат подкожно на всеки 3 до 4 седмици. Необходимо е клиничен имунолог да определи

дозата и интервала между инфузиите за всеки отделен пациент. Обичайно месечната доза варира в диапазона от 400 до 600 мг/кг телесно тегло. Препаратите за интравенозно приложение трябва да се инфузират при начална скорост от 1 mL/kg/час за 30 минути. При добра поносимост, скоростта на приложение може постепенно да се увеличи до максимум 5 mL/kg/час за остатъка от инфузията. „Trough“ (най-ниското ниво на ИгГ непосредствено преди следваща доза) нивото на ИгГ (нивото преди предхождаща апликация) трябва да се оценява по-често при започване на терапията, а впоследствие след постигане на желано, стабилно ниво поне веднъж годишно с оглед оценка на промени в метаболизма при конкретния пациент. Пациентите на субкутанна заместителна терапия може да се нуждаят от по-често проследяване на нивото на серумния ИгГ, за да се оцени техния кълмплайнс. Корекция в дозата е необходима по време на детството, свързано с нормалния растеж и развитие, както и по време на бременност, особено през третия триместър. При пациенти, с много ниски изходни нива на ИгГ, прицелната стойност на ИгГ („Trough“, нивото) трябва да бъде поне на долна или над долната референтна граница за възрастта. Дозата може да варира в зависимост от преценката на имунолога на база клиничното състояние на пациента. Проучвания показват, че когато „trough“ нивото при възрастни пациенти с агамаглобулинемия се поддържа над 8 гр/л, се предотвратяват сериозни бактериални заболявания и ентеровирусни менингоенцефалити. По-високи прицелни нива (> 8 гр/л) може да са необходими за предотвратяване на белодробни компликации. За почти всички потвърдени антителни дефицити е необходима доживотна Иг заместителна терапия.

Имунозаместителната терапия е тип превантивна терапия, така че, когато пациентът развие инфекция, е необходимо провеждане на агресивно антибиотично лечение, съобразено с изолирания причинител. Важно е да се има предвид, че терапията с Иг замества само циркулиращия ИгГ и не замества секреторните имуноглобулини, така че лигавичните инфекции остават сериозен проблем. Част от пациентите с антителен дефицит, независимо от прилаганата в адекватни дози имунозаместителна терапия могат да развият рекурентни и/или хронични бактериални синусити, белодробни и/или гастроинтестинални инфекции. В тези случаи е показана по-продължителна антибиотична профилактика. В случай на подобни усложнения, е необходимо активен мониторинг на синусите, оценка на белодробната функция чрез спирометрия и/или образно изследване и оценка на хроничната диария или малабсорбция с подходящи микробиологични тестове на фецес. Ефективната заместителна терапия води до подобряване на посещаемостта в училище и/или работа.

Приложение при несигурна диагноза.

При несигурна диагноза и започната вече имунозаместителна терапия, трябва да се прецизира нейната необходимост. Това се отнася особено за пациенти, чийто серум показва наличие на ИгА, ИгМ и ИгЕ несъдържащи се в сигнификантни количества в препаратите използвани за лечение. В случай, че тези имуноглобулинови класове присъстват в серума на пациента, това означава, че той е способен да ги синтезира. От друга страна, измереното серумно ниво на ИгГ и антителният отговор към ваксинални антигени може да се дължи изцяло на тези съдържащи се в препарата използван за терапия. За по-нататъшен анализ дали пациентът може да продуцира ИгГ се използва

оценка на поствакциналния отговор към неоантигени (към антигени от ваксини, които не се прилагат рутинно, например бактериофаг phi X174), към които в имунозаместителните продукти не се съдържат антитела. Оценката на антителния отговор след имунизация с бактериофага е ценна, защото може да се проведе, без да е необходимо прекъсване на заместителната терапия. Като алтернативен подход, само след консултация с имунолог и под негово наблюдение, терапията може да бъде спряна през пролетта или лятото, когато рискът от развитие на инфекции е по-малък. Три месеца след спиране на терапията пациентът може да бъде реимунизиран с убита ваксина и след две до три седмици да бъде оценен съответният антителен титър. Ако нивата на серумните имуноглобулини и антителния титър към бактериофаг phi X174 и/или към вакциналния антиген са в референтни граници, то тогава пациентът не се нуждае от заместителна терапия. Кожни тестове към алергени също могат да бъдат използвани. Позитивен кожноалергичен тест към даден алерген означава, че пациентът продуцира IgE антитела, което не предполага необходимост от имунозаместителна терапия.

Проследяване на имуноглобулиновата терапия при пациенти с антителен дефицит. Честота на изследване на серумен IgG за „trough“ ниво.

Необходимо е изследване на серумното ниво на IgG поне веднъж годишно, точно преди последваща инфузия (по-често в случай на пациент с инфекции). Необходимо е да се има предвид, че инфекции на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) с *Giardia lamblia* или други причини за интестинално заболяване, като например IBD (inflammatory bowel disease) могат да доведат до загуба на IgG през ГИТ и това да доведе до неочаквано ниско серумно ниво на IgG. В случай на загуба през ГИТ се очаква и понижаване на серумния албумин. Обикновено след адаптиране на дозата с поддържане на добро trough ниво и при липса на загуба през ГИТ или отделителна система, не е необходимо ежемесечно определяне на IgG нивото. Дългосрочното проследяване на пациенти на терапия с имуноглобулин-съдържащи препарати включва: оценка на вирусологичния статус за хепатит А, В и С чрез PCR (polymerase chain reaction). За стандарт в страните от Европейският съюз е прието веднъж годишно изследване за хепатит С с PCR; мониторинг на страничните ефекти от имуноглобулиновата заместителна терапия; изследване на серумен креатинин и чернодробни ензими на всеки 6-12 месеца.

5.2. Анти-варицелен хиперимуноглобулин за интравенозно приложение

Varitect CP 25 IU/мл, инжекционен разтвор. Форми 5 мл (125 IU), 20 мл (500 IU), 50 мл (1250 IU).

Механизъм на действие: Човешки хиперимуноглобулин с антицялово съдържание от 25 IU/мл, насочен срещу варицела зостер вируса (VZV). В 5% концентрация неутрализира VZV в серума и активира цитотоксичните Т лимфоцити.

Показания: За профилактика и лечение на VZV инфекции.

Нежелани реакции: обратим септичен менингит, обратима хемолитична анемия/хемолиза, алергични реакции, главоболие, световъртеж, ниско кръвно налягане, тромботични усложнения, гадене, повръщане, транзиторни кожни реакции,

артралгия, леки болки в гърба, повишаване нивото на креатинин/или остра бъбречна недостатъчност, втрисане, фебрилитет.

Приложение: Адювантна терапия при пациенти с първични или вторични имунни дефицити, протичащи с рецидивиращи херпес-зостер вирусни инфекции в доза 1-2 мл/кг тегло. Пост-експозиционна профилактика: 1 мл/кг в рамките на 96 ч. Профилактика на варицела зостер серонегативни бременни жени: 1мл/кг телесно тегло. Инфузиите се извършват с начална скорост от 0,1 мл/кг/час за период от 10 мин. При добро толериране скоростта може плавно да се увеличи до максимум 1 мл/кг/час.

5.3. Цитометаловирус (CMV)-специфичен хиперимуноглобулинов препарат

Cytotect CP Biotest 50 мг/мл, за интравенозно приложение

Механизъм на действие: Съдържащ високи титри антитела срещу CMV. Добива се от плазма на донори.

Показания: За профилактика на клинична изява на CMV инфекция при имунокомпрометирани пациенти. Адювантна терапия при пациенти с първични или вторични имунни дефицити, изявяващи се с вродена CMV инфекция

Нежелани реакции: обратим септичен менингит, обратима хемолитична анемия/хемолиза, алергични реакции, главоболие, световъртеж, ниско кръвно налягане, тромботични усложнения, гадене, повръщане, транзиторни кожни реакции, артралгия, леки болки в гърба, повишаване нивото на креатинин/или остра бъбречна недостатъчност, втрисане, фебрилитет.

Приложение: Единична интравенозна доца от 1мл/кг=100 U/кг, като дозата се повтаря минимум 6 пъти в интервал от 2-3 седмици. За профилактика преди трансплантация 1мл/кг=100 U/кг до 10 дни преди трансплантацията, като дозата се повтаря минимум 6 пъти в интервал от 2-3 седмици. Оптималния дозов режим и продължителността на администриране зависят от терапевтичните показания и клиничния статус на пациента, като са еднозначни както за възрастни, така и за деца.

5.4. IgM обогатен поливалентен имуноглобулин за интравенозно приложение

Pentaglobin® Инжекционен разтвор в ампули 10 и 20 ml и флакони 50 и 100 ml за интравенозно приложение във венозна инфузия.

Механизъм на действие: Нормален човешки плазмен протеин, от който 95% имуноглобулини. Един ml разтвор съдържа имуноглобулин M (IgM) 6 mg, имуноглобулин A (IgA) 6 mg и имуноглобулин G (IgG) 38 mg. Разпределението на субкласовете IgG е приблизително 63% IgG1 , 26 % IgG2, 4% IgG3 и 7% IgG4.

Показания: Съпътстващо лечение при тежки бактериални инфекции, допълнително към лечението с антибиотици. Заместващо лечение с имуноглобулини при имунокомпрометирани пациенти.

Нежелани реакции: неспецифична остра бъбречна недостатъчност, бъбречна дисфункция и осмотична нефроза.

Приложение: Доза за деца и възрастни: 5 ml/kg в три последователни дни във венозна инфузия с перфузор 0.4 ml/kg/ч. Pentaglobin трябва да се инфузира интравенозно със

следните скорости: при новородени и кърмачета: 1,7 ml/kg/h с инфузионна помпа; при деца и възрастни: 0,4 ml/kg/h; алтернативно: първите 100 ml с 0,4 ml/kg/h, след това продължително вливане на 0,2 ml/kg/h, докато се достигне 15 ml/kg в рамките на 72 часа.

5.5. Трансфузия на гранулоцити/неутрофили

Показания: При дефекти в неутрофилния/левкоцитния мотилитет, както и при животозастрашаващи инфекции при пациенти с хронична грануломатозна болест.

Приложение: Няколко ретроспективни и ранни проспективни проучвания показват, че ефикасността на трансфузиите на гранулоцити при неутропенични пациенти може да бъде пропорционална на дозата на трансфузираните гранулоцити. Дози от $\geq 1 \times 10^9$ гранулоцити / kg телесно тегло при ежедневни трансфузии са препоръчителни за лечение или профилактика на инфекция.

С. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ПИД, БАЗИРАНА НА АНТИМИКРОБНИ СРЕДСТВА

Инвазивните бактериални, гъбични, вирусни и микобактериални инфекции обуславят висока заболяемост и смъртност при имунокомпрометираните индивиди. Ето защо терапевтичният подход е насочен не само към лечение, но и към превенция на тези усложнения.

При някои имунни дефицити, антибиотичната и антимикотичната профилактика се прилага като отделни курсове, докато при други тя би могла да е доживотна. Изборът на медикамент, дозата и продължителността са строго индивидуални в зависимост от конкретния тип имуноен дефицит, клиничната изява и микробиологичната находка (таблица 19).

1. АНТИБАКТЕРИАЛНИ ЛЕКАРСТВА

Прилагат се за лечение и ПРОФИЛАКТИКА на инфекции на дихателните пътища при пациенти с ПИД.

1.1. Пеницилини

1.1.1. Широкоспектърни пеницилини

Механизъм на действие: Пеницилините са бета-лактамни антибиотици, които действат бактерицидно върху делящи се екстрацелуларни микроорганизми. Те се свързват с пеницилин-свързващи протеини в бактериалната мембрана, блокират синтеза на пептидогликан в клетъчната стена на бактериите, активират автолитични ензими и водят до осмотична бактериолиза и смърт на чувствителните към действието им микроорганизми. Отделните групи пеницилини се различават значително по спектър на действие.

Amoxicillin

Амоксицилинът е киселиноустойчив широкоспектърен пеницилин с бактерицидно действие върху непродуциращи бета-лактамаза Грам-положителни (стафилококи, стрептококи) и Грам-отрицателни аеробни коки (менингококи, гонококи), Грам-

отрицателни аеробни бактерии (*E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*), *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori* и др.

Показания: Показан е за лечение на дихателни, стомашно-чревни, жлъчни, урогенитални, и УНГ инфекции, менингит, сепсис, ендокардит.

Нежелани реакции: Алергични реакции при 5-10% от пациентите (обриви, сърбеж, рядко анафилактичен шок, уртикария, ангиоедем, серумна болест), гадене, коремна болка, диария, дисбиоза, повишаванена AST и/или ALT, рядко гърчове и др.

Приложение: Стандартната ДД при възрастни е 2-4 g, разделена в 2-4 перорални приема, но по-препоръчително на 6 до 8 ч. При деца под 40 kg телесно тегло се прилагат 40-90 mg/kg (МДД 3 g), разделени на 2-3 перорални приема.

1.1.2. Широкоспектърни пеницилини, протектирани с инхибитори на бета-лактамази

Co-Amoxiclav (Amoxicillin & Clavulanic acid)

Протектиран аминопеницилин, комбинация на амоксицилин с инхибитора на бета-лактамази клавуланова киселина в различни съотношения, най често .

Показания: Co-amoxiclav се прилага за краткосрочно лечение при инфекции на горните дихателни пътища и средното ухо, причинени от *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* и *S. pyogenes*; белодробни инфекции (екзацербация на хроничен бронхит, придобита в обществото пневмония), урогенитални инфекции (причинени от *E. coli*, *Enterococcusu др.*), инфекции на кожата и меките тъкани, костни и ставни инфекции костни инфекции, сепсис. Прилага се също за профилактика на инфекции при имунен дефицит.

Нежеланите реакции са подобни на описаните за амоксицилин.

Приложение: Лекарството се прилага в различни лекарствени продукти под формата на таблетки, перорални суспензии и инжекционни или инфузионни разтвори за интравенозно приложение. Таблетките Augmentin 625 съдържат 500 mg амоксицилин и 125 mg клавуланова киселина. Стандартната доза (за всички показания) при възрастни е 875 mg/125 mg два пъти дневно. По-висока ДД от 875 mg/125 mg на 8 ч. се прилага при остър отит на средното ухо, синусит, инфекции на долните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища. При деца с телесно тегло под 40 kg дозата е 25 mg/3,6 mg/kg/ден до 45 mg/6,4 mg/kg/ден (максимум до 70 mg/10 mg/kg/ден при тежки инфекции), разделена на две отделни дози. Продължителността на лечение се определя индивидуално, обичайно 5-7-10 дни (но не повече от 14 дни).

За профилактика на инфекции се прилага по преценка и в зависимост от вида на имунния дефицит в ДД при деца под 40 kg е $\leq 25 \text{ mg}/3,6 \text{ mg/kg/ден}$, еднократно дневно или разпределена в два приема на 12 ч. и при възрастни 500-1000 mg веднъж или два пъти дневно.

1.2. Сулфонамиди, комбинирани с триметоприм

Сулфонамидите са синтетични широкоспектърни противомикробни средства с бактериостатично действие, които действат като антиметаболити на фолиевата киселина. Те се свързват конкурентно с дихидроптероатсинтетазата на редица микроорганизми и потискат синтеза на дихидроптероат, необходим за синтеза на тетрахидрофолат. Активни са срещу чувствителни Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми, хламидии, актиномицети и някои протозои (*Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*).

Trimethoprim (TMP)/ sulfamethoxazole

Триметопримът е пиримидинов инхибитор на дихидрофолат редуказата. Най-често се използва в комбинация със сулфаметоксазол. Прилага се в лекарствени продукти в съотношение сулфаметоксазол към триметоприм 400 mg/80 mg (5:1).

Механизъм на действие: Комбинацията на двете съставки действа бактерицидно върху широк спектър микроорганизми, поради потискане на две последователни нива в синтеза на фолиева киселина: сулфаметоксазолът потиска дихидроптероатсинтетазата, а триметопримът – дихидрофолатредуказата

Показания: Триметоприм / сулфаметоксазол се прилага за лечение и профилактика на *Pneumocytosis jiroveci* пневмония при възрастни и деца, лечение и профилактика на токсоплазмоза и нокардиоза, лечение на инфекции на пикочните пътища, белодробни инфекции, остър *otitis media*. Чувствителността на бактериите се променя географски и с течение на времето и това трябва винаги да се отчита при избора на лекарствения продукт. За България е отчетена повишена резистентност на Грам-отрицателните патогени към лекарството. За профилактика на инфекции се назначава след индивидуална преценка и в зависимост от вида на имунния дефицит в перорална ДД при деца 5 mg/kg веднъж или два пъти дневно и при възрастни 160 mg веднъж или два пъти дневно.

Нежелани реакции: Наблюдавани са фатални случаи от тежки кожни, чернодробни и кръвни нарушения, апластична анемия и свръхчувствителност на дихателните пътища. Продължителното лечение води до дисбиоза (кандидиоза, тежък колит, диария), мегалобластна анемия и др. При първа поява на кожен обрив лечението трябва да се преустанови. Съобщава се за случаи на хемолиза при определени пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа. При пациенти с риск от хиперкалиемия трябва да се наблюдават серумните нива на калия. При дехидратация и недоимъчно хранене нараства рискът от кристалурия.

Приложение: Стандартната терапевтична доза при възрастни и деца над 14 години е 2 таблетки от 480 mg на 12 ч. При тежки инфекции дозата може да се увеличи до 6 таблетки дневно, разделени в 2 приема на 12 ч. Дозата при деца под 14 г. е 30 mg/kg/24 ч. сулфаметоксазол и 6 mg/kg/24 h триметоприм, разделени в две еднократни дози; при деца от 5 до 14 години - по 1 таблетка на всеки 12 часа; при деца под 5 години се препоръчва приложението на перорална суспензия. Дозирането се съобразява с креатининовия клирънс. В зависимост от състоянието, лечението продължава 7-10 дни до максимум 14 дни. По-продължителни са курсовете при лечение на *P. jiroveci* пневмония – 14-21 дни, нокардиоза – до 3 мес., като рискът от тежки нежелани реакции нараства.

За профилактика на инфекции се назначава след индивидуална преценка и в зависимост от вида на имунния дефицит. Дневната доза се разпределя в 1-2 приема. Продължителността на курса зависи от тежестта на имуноен дефицит и естеството на патогена. Пероралната ДД при деца е 25 mg сулфаметоксазол / 5 mg/kg триметоприм в 1-2 приема дневно, три пъти седмично (през ден). При възрастни ко-тримоксазолът се прилага в доза 800 mg сулфаметоксазол / 160 mg триметоприм в 1-2 приема дневно, три пъти седмично (през ден). За профилактика на *Pneumocytosis jiroveci* и токсоплазмоза ДД е 2 таблетки от 480 mg дневно за 7 дни, или 2 таблетки/ден 3 пъти седмично (през ден) или 2 таблетки/12 ч. три пъти седмично през ден. За предпочитане е триметоприм/сулфаметоксазол да се приема с храна и повече течности за намаляване на стомашното дразнене.

1.3. Макролиди

Макролидите потискат РНК-зависимия протеинов синтез в микроорганизмите по време на фазата на елонгация, свързвайки се с рибозомната 50S субединица и блокирайки транслокацията на растящата пептидна верига. Имат бързо проявяващ се бактериостатичен ефект предимно върху Грам-положителните микроорганизми (пневмококи, стрептококи, листерии, коринебактерии и др.). Активни са срещу чувствителни вътреклетъчни патогени (*Legionella*, *Chlamidia*, *Mycoplasma spp.*), някои Грам-отрицателни микроорганизми (*Campylobacter*, *Neisseria spp.*), атипични микобактерии, *Toxoplasma gondii* и др.

Azithromycin

Азитромицинът е макролиден антибиотик с дълъг период на полуелиминиране ($t_{1/2}$ 2-4 дни.), високи концентрации в тъканите и оптимизирано субклетъчно разпределение. Акумулира във фагоцитите и достига във висока степен до инфектираните тъкани. Терапевтичните плазмени концентрации на лекарството се задържат 5-7 дни след последната перорална доза (постантибиотичен ефект).

Механизъм на действие: Подобен за всички представители на макролидите. Азитромицинът във доза проявява имуномодулиращо действие, е макролиден антибиотик, азитромицинът действа имуномодулиращо с класовото

Показания: Прилага се за лечение на остър бактериален синусит и супуративен среден отит, фарингит, тонзилит, инфекции на долните дихателни пътища (обострен хроничен бронхит, придобита в обществото пневмония), кожни и мекотъканни инфекции (еризипел, импетиго, вторична пиодермия), жлъчни инфекции, гонореен и негонореен уретрит, борелиоза и др.

Нежелани реакции: Най-често гадене, диария, стомашна болка, главоболие, зрителни и слухови смущения, задух, безсъние, сухота в устата, кожни реакции; по-рядко – алергични реакции, аритмия (удължаване на QT-интервала), преходно повишаване плазмените нива на аминотрансферазите, хепатотоксичност при предозиране и др. Необходимо е мониториране на слуховите и вестибуларни функции при продължително лечение с високи дози.

Приложение: Стандартното лечение продължава 3-5 дни, като в повечето случаи азитромицинът се назначава перорално в доза 500 mg първия ден и по 250 mg/24 h от 2-

ия до 5-ия ден. При по-тежки случаи се прилага в доза 500 mg дневно за 3-5 дни. Лекарството се приема час преди или 2 часа след хранене. За разлика от повечето макролиди, азитромицинът не се свързва с CYP450 и не повлиява ефекта на други лекарства.

За профилактика на инфекции се прилага по преценка и в зависимост от вида на имунния дефицит, в режими за превенция веднъж седмично или три пъти седмично, през ден. При някои състояния е допустимо и всекидневното прилагане на лекарството, подобно на терапевтичните режими. Обичайната профилактична доза при деца под 40 kg е 10 mg/kg веднъж седмично или 5 mg/kg три пъти седмично, през ден. При възрастни и деца над 40 kg се препоръчва прием на 500 mg веднъж седмично или 250 mg през ден.

Clarithromycin

Кларитромицинът е полусинтетичен макролиден антибиотик, получен от еритромицин. Има подобен механизъм на действие и сходни показания с останалите макролиди. Тъканните концентрации и антибактериалната мощност спрямо стафилококи и стрептококи са по-високи от тези на еритромицина. Има добро вътреклетъчно разпределение.

Показания: Прилага се при белодробни, жлъчни, кожни и мекотъканни инфекции. Ефективен е в комбинирани режими за ерадикация на *Helicobacter pylori*, в лечението на Лаймска болест и при инфекции с *Mycobacterium Avium Complex*.

Нежелани реакции: Подобни на останалите макролиди. Кларитромицинът е мощен инхибитор на CYP3A4 и са възможни нежелани лекарствени взаимодействия със субстрати на ензима. Да се ограничи едновременното прилагане с НМГ-СоА редуктазни инхибитори, зависими от CYP3A (повечето статини), поради повишен риск от миопатия, включително от рабдомиолиза. Да не се използва заедно с препарати на колхицин.

Приложение: Лекарството се приема перорално, 1 ч. преди или 2 ч. след хранене. Стандартната терапевтична ДД при възрастни и деца над 12 г. е 250-500 mg/12 ч. За деца под 12 год. се назначава в ДД 15 mg/kg/24 ч., разделена в два приема на 12 ч. Таблетките с удължено освобождаване от 500 mg се приемат веднъж или два пъти дневно (възрастни). При деца под 12 г. кларитромицинът се назначава в гранули за перорална суспензия. Курсът на лечение е 6-10 дни, максимум до 14 дни.

За профилактика на инфекции се прилага по преценка на състоянието и в зависимост от вида на имунния дефицит. При деца се назначава в ДД 7,5 mg/kg/24 ч. в 1-2 приема. При възрастни се прилага в ДД 500 mg дневно или два пъти дневно.

1.4. Тетрациклини

Механизъм на действие: Тетрациклините са широкоспектърни бактериостатични антибиотици, които потискат свързването на аминокиселиния комплекс на тРНК към 30S-субединицата на рибозомите и блокират протеиновия синтез в микроорганизмите. Имат бързо проявяващ се бактериостатичен ефект върху широк спектър екстра- и интрацелуларни микроорганизми. Най-активни са по отношение на инфекции, причинени от *E. coli*, *H. influenzae*, *Brucella*, *Bacteroides*, *Rickettsia*, *Chlamydia* и

Mycoplasma. Повлияват също *H. pylori*, стафилококи, гонококи и спирохети. Имат добро вътреклетъчно разпределение, на което се дължи терапевтичният им ефект при бруцелоза и други интрацелуларни инфекции.

Показания: Въпреки нарастващата резистентност, те остават избор на лечение за инфекции, причинени от хламидии (трахома, пситакоза, салпингит, уретрит и лимфогранулома венереум), рикетсии (включително Q-треска), бруцела (*доксициклин*) и *Borrelia burgdorferi* (Лаймска болест), антракс, сифилис, чума, холера и др. Използват се също при респираторни и генитални микоплазмени инфекции, акне, при деструктивна пародонтоза, екзацербации на хроничен бронхит (*Haemophilus influenzae*), лептоспироза, някои протозойни инфекции (амебиаза).

Нежелани реакции: Стомашно-чревни реакции (гадене, повръщане, стомашни болки, диария), дисбиоза (суперинфекция с *Candida albicans*, *Clostridium difficile*, ентерококи) хиповитаминоза В, генитоаноректален и колоаноректален синдром, повишена чувствителност към слънце и УВ-лъчи, хепатотоксичност във високи дози и нефротоксичност при използване на продукти с изтекъл срок на годност. Тетрациклините образуват комплекси с калция в растящите кости и зъбите, могат да забавят растежа и да предизвикат жълто-кафява или сивкава пигментация на зъбите. Доксициклинът може да предизвика дозозависими вестибуларни нарушения със световъртеж, нистагъм и атаксия. Противопоказани са при деца до 12 г., бременност и лактация.

Doxycycline

Доксициклинът е синтетично производно на окситетрациклина, с оптимизирана фармакокинетика и висока ефикасност. Той е сред най-често прилаганите тетрациклини от второ поколение. Механизъмът на действие, показанията и нежеланите реакции са сходни с тези на другите тетрациклини. Отличава се с много добра резорбция (над 95%), 90% свързване с плазмените протеини, висока орална бионаличност и дълъг плазмен полуживот (15-22 ч.). Екскретира се чрез жлъчката и може да се прилага при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Показания: Освен общите терапевтични показания за тетрациклините, доксициклинът се назначава за профилактика на малария и в лечението на хлороквин-резистентна *Plasmodium falciparum* малария, както и за профилактика на антракс след експозиция. Ефикасен е за лечение и профилактика на широк спектър бактериални инфекции при ПИД.

Приложение: При възрастни и деца над 12 г. се назначава се в перорална ДД 200 mg/24 ч. първия ден и по 100 mg/24 ч. в следващите 5-10 дни (обичайно 5-7 дни). При тежки инфекции, късен латентен сифилис, неврулуес, невроборелиоза и др., лечението може да продължи 14-28 дни.

За профилактика на инфекции при ПИД дозите и курсът на лечение се преценяват индивидуално. При деца над 8 години доксициклинът се прилага в ДД 25-50 mg дневно или два пъти дневно; ДД при възрастни е 100 mg дневно или два пъти дневно.

1.5. Инхалаторни антибактериални лекарства

Инхалаторните антибактериални лекарства позволяват достигане на високи белодробни концентрации при оптимизирана ФК и ФД и редуцирана системна токсичност. Прилагат се под формата на аерозолни разтвори за пулверизиране с различни пулверизиращи устройства (струйни, вибриращи или ултразвукови пулверизатори, дозирани аерозоли / инхалери MDI) или под формата на хомогенизирани под високо налягане и вградени в порьозни микрочастици прахове за инхалация с разпрашаващи устройства (DPI). Всяка от формите има своите предимства и недостатъци, като изборът на лекарствена форма и устройство за инхалиране се определя от различни фактори. Подходящото антибактериално лекарство (гентамицин, тобрамицин, амикацин, колистин, азтреонам и др.) се определя от клиничното състояние, микробиологичната находка, чувствителността на патогените, показанията за приложение, белодробните показатели и белодробното депозиране на частиците, наличието на съответния продукт в страната, времето за инхалиране (оптимално е дълбокото бавно вдишване), ценовата политика и др.

Инхалаторните форми на лекарства с концентрация-зависим бактерициден ефект (например, аминогликозиди) се предпочитат, поради възможността за достигане на високи концентрации в долните дихателни пътища и оптимизиране на ефикасността.

1.5.1. Инхалаторни аминогликозиди

Gentamicin, Tobramicin

Механизъм на действие: Аминогликозидите са широкоспектърни бактерицидни антибиотици, потискащи бактериалния протеиновия синтез чрез свързване с 30S субединицата на рибозомите в бактериалната клетка. Нарушават също формирането на полизоми и водят до синтез на „безмислени“ протеини, което причинява смъртта на клетката.

Показания: Аминогликозидите гентамицин и тобрамицин се прилагат инхалаторно за профилактика на инфекции на дихателната система по преценка и в зависимост от вида на имунния дефицит. Предпочитано лекарство в ЕС е тобрамицинът, поради повече клинични проучвания на неговата ефикасност и безопасност. Разтворите за пулверизиране, съдържащи гентамицин, също се прилагат в някои държави.

Приложение: Тобрамицинът за инхалаторно приложение се отпуска като TOBI® (разтвор за пулверизиране) и TOBI Podhaler® (прах за инхалация). Двата лекарствени продукта имат сходни фармакологични характеристики и близък профил на ефикасност и безопасност, като дългосрочната безопасност е по-добре проучена при първото регистрирано лекарство TOBI® (2005 г. у нас). Аерозолният разтвор на тобрамицин TOBI® се прилага инхалаторно с пулверизатор за тобрамицин. Лекарството TOBI Podhaler® е ново за страната ни лекарство (2019 г.), което се прилага инхалаторно чрез синхронизирано вдишване след инсуфлиране в устната кухина, за което пациентите трябва да бъдат обучени и наблюдавани в началото (особено децата до 10 г.) за правилно използване на устройството Podhaler. Препоръчителната дневна доза е една и съща при възрастни и деца над 6 години, независимо от възрастта и телесното тегло: 112 mg тобрамицин (4 капсули по 28 mg), приложени инхалаторно в два приема на 12 ч. Двете дози (по 4 капсули всяка) трябва да се инхалират с интервал

възможно по-близък до 12 часа, но не по-малък от 6 часа. Лекарството се назначава в алтерниращи цикли от 28 дни курс на лечение, последван от 28 дни почивка. При прием на други инхалаторни лекарства, TOBIPodhaler се прилага последен. Продължителността на лечение се преценява индивидуално, като за TOBI® безопасността е проучена до 12 цикъла при селектирани групи пациенти над 6-год. възраст, а за TOBIPodhaler® все още няма дългосрочни данни относно безопасността, като проучвания са провеждани до 3 цикъла (6 месеца).

Инхалаторното приложение на гентамицин е по-малко популярно у нас. Прилага се под формата на разтвор за пулверизиране при възрастни и деца над 6 години в доза 80 mg два пъти дневно инхалаторно, с пулверизиращо устройство за инхалиране, в дозов режим 28 дни лечение и 28 дни почивка или 21 дни лечение и 7 дни почивка.

Нежелани реакции: При инхалаторно приложение на аминокликозидите гентамицин и тобрамицин системната токсичност е редуцирана, като най-често се съобщава за кашлица, белодробни нарушения, пирексия, диспнея, орофарингеална болка, дисфония и дисгеузия, по-често изолиране на *Aspergillus* с данни за алергична бронхиална аспергилоза и др. Въпреки по-ниския системен риск, проявата на системни токсични реакции не може да бъде изключена. Добре известно е, че при парентерално приложение на аминокликозиди се наблюдава ототоксичност, проявяваща се както по отношение на слуховия анализатор (шум в ушите, нарушение или загуба на слуха), така и по отношение на вестибуларния апарат (световъртеж, атаксия или замаяност). Шумът в ушите може да е първият симптом на ототоксичност и изисква повишено внимание. В клинични проучвания с тобрамицин TOBIPodhaler се съобщава за пациенти със загуба на слуха или шум в ушите. Необходима е предварителна аудиологична оценка при известна или подозирана дисфункция на слуховия апарат или вестибуларна дисфункция. По отношение на бъбречните функции, в клинични проучвания с TOBIPodhaler не е наблюдавана нефротоксичност, но поради повишения риск при системна употреба, трябва регулярно да се проследяват бъбречните функции, като нивата на урея и креатинин се изследват при всеки 6 завършени цикъла с лекарството.

1.6. Имидазолони деривати

Metronidazole ATC: JO1XD1

Механизъм на действие: Нарушава структурата на ДНК на редица бактерии, вкл. обликатни анаероби.

Лекарствена форма: флакони 500 mg/100 ml за интравенозна инфузия

Показания: При тежко протичащи аеробно/анаеробно протичащи инфекции белите дробове, централната нервна система, стомашно-чревния тракт, половата система, възпаления в устната кухина, гърлото, ушите, носа, кожата. Използва се и за профилактика при предоперативна подготовка. Лечението продължава не повече от 10 дни. При възрастни с анаеробни инфекции венозната инфузия започва с доза 15 mg/kg, след интервали от 6 ч. се провеждат едночасови инфузии с доза 7,5 mg/kg. Максимална дневна доза (МДД) – не повече от 4 g. За деца МДД е не повече от 30 mg/kg, а еднократната доза i.v. капково - 7,5 mg/kg.

Нежелани реакции: метален вкус в устата, световъртеж, главоболие, парестезии, атаксия, депресия, повишена възбудимост, преходна левкопения, хепатотоксичност.

2. АНТИМИКОТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

Антимикотици, използвани за лечение и ПРОФИЛАКТИКА на инфекции при пациенти с ПИД.

2.1. Триазоли

Механизъм на действие: Триазоловите антимикотици за системно приложение *флуконазол* и *итраконазол* са синтетични широкоспектърни лекарства, които повишават пропускливостта на клетъчната стена на редица гъбички (дерматофити, дрожди, диморфни гъбички) посредством инхибиране биосинтеза на ергостерол. Действието им е предимно фунгистатично.

Показания: Триазолите са ефективни лекарства за профилактика и терапия на дерматомикози, онихомикози (итраконазол), *Pityriasis versicolor* (итраконазол, флуконазол), орофарингеална кандидоза, вагинална кандидоза и кандидозен баланит (флуконазол, итраконазол), както и при системни микози. Прилагат се за лечение на аспергилоза, включително хронична пулмонарна и алергична бронхопулмонарна форма (вориконазол, итраконазол), дисеминирана *Candida albicans* инфекция (флуконазол, вориконазол), криптококоза и криптококов менингит (флуконазол), хистоплазмоза (итраконазол), бластомикоза и др.

Оралните триазолови антимикотици са лекарства на избор за профилактика на микози при пациенти с компрометиран имунитет. Флуконазолът има по-надеждна резорбция, но е неефективен срещу *Aspergillus spp.*, поради което предпочитано лекарство за превенция на инвазивна аспергилоза е итраконазолът.

Нежелани реакции: Стомашно-чревни (гадене, повръщане, диария, токсичен ентероколит), чернодробни (повишаване серумните нива на трансаминазите, хепатотоксичност), бъбречни прояви и дозозависими хематологични нарушения (анемия, левкопения, тромбоцитопения).

Fluconazole

Механизъм на действие: Флуконазолът е мощен селективен инхибитор на гъбичния цитохром P450 зависим ензим ланостерол 14-а-деметилаза, който трансформира ланостерола в ергостерол, необходим за синтеза на клетъчната стена на гъбичките и плесените. Метилираните стероли се натрупват в клетъчната мембрана на гъбичките и потискат растежа им.

Показания: Описани са детайлно в раздел „Триазоли“. Флуконазолът се абсорбира много добре след перорално приложение. Достига високи концентрации в ликвора и се прилага в лечението на криптококов менингит. Екскретира се във висока степен непроменен в урината и може да се използва за лечение на кандидурия.

Показан е за антимикотична профилактика при селектирани пациенти с ПИД и рецидивиращи микотични инфекции, вкл. пациенти с хронична кожно-лигавична кандидоза.

Нежелани реакции: Подобни са на описаните за триазолите. Флуконазолът е ензимен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C9 и може да увеличи токсичността на други лекарства, субстрати на ензимите (кумаринови антикоагуланти, сулфанилуреини пороизводни, теофилин, циклоспорин и др.) и да наруши хормоналната контрацепция.

Приложение: При орофарингеална кандидоза флуконазолът се приема в доза 200 mg p.o. през първия ден и по 100 mg/24 ч. през следващите 13-14 дни. При системна кандидоза лечението продължава 28 дни по определна схема; при криптококов менингит лечението е продължително; за терапия на кандидоза на СЧТ, пикочните пътища и перитонеума флуконазолът се инфузира интравенозно. Лечението на кандидиоза при имунокомпрометирани пациенти може да продължи 3 седмици. За профилактика на кандидоза инфекции при неутропения, лечението започва няколко дни преди очакваното начало, провежда се поне 7 дни при изявена неутропения и продължава поне 7 дни след възстановяване на показателите. За профилактика на криптококов менингит се назначават 200 mg еднократно дневно.

Itraconazole

Итраконазолът е триазолов антимикотик с дълъг плазмен полуживот (1-1,5 дни). Достига високи концентрации в кератиновия слой на кожата и се задържа в терапевтични нива 2-4 седмици след спиране на едномесечна системна терапия. Концентрациите на лекарството в белите дробове, бъбреците, черния дроб, стомаха, далака, костите и скелетните мускули са 2-3 пъти по-високи в сравнение с плазмените.

Нежелани реакции: Наблюдават се при около 9% от пациентите на итраконазол. Честотата нараства до 15% при непрекъснато продължително лечение (около месец). Най-често се съобщава за стомашно-чревни, чернодробни и дерматологични.

Приложение: Итраконазолът се приема непосредствено след хранене. В зависимост от микологичния и клиничен отговор, терапевтичните режими могат да бъдат краткотрайни (1-3 до 7 дни), продължителни (15-30 дни до 3 месеца) или пулсови (при онихомикози, 200 mg 2 пъти на ден за една седмица и три седмици без лечение; в два-три цикъла). За краткотрайно лечение при възрастни итраконазолът обикновено се прилага в доза 200 mg един път дневно 3-7 дни или 100 mg един път дневно 7-15 дни. Обичайната доза при продължително лечение е 100 mg един път дневно (при онихомикоза – 200 mg един път дневно). При продължително лечение на системни микози (аспергилоза, кандидоза, не-менингокова криптококоза, хистоплазмоза) терапията е високодозирана (200 mg 1-2 пъти дневно), като дозата и курса на лечение варират в зависимост от патогена. Възможно е лечението да продължи от 3 седмици до 2-6-8 месеца. За антимикотична профилактика при селектирани пациенти с ПИД и рецидивиращи микотични инфекции се прилага в профилактична доза 100-200 mg дневно при пациенти до 50 кг. Профилактична ДД при деца с ПИД: 3 mg/kg веднъж дневно.

3. АНТИВИРУСНИ ЛЕКАРСТВА

Антивирусни лекарства, използвани за лечение и ПРОФИЛАКТИКА на инфекции при пациенти с ПИД.

3.1. Нуклеозидни и нуклеотидни аналози

Антивирусните лекарства от тази група се прилагат за лечение и профилактика на *Herpes simplex HSV-1* и *HSV-2* и *Varicella zoster* инфекции. В инфектираните клетки се фосфорилират последователно до монофосфати, дифосфати и активни трифосфати. Действат чрез потискане репликация на таргетните вируси.

Aciclovir

Механизъм на действие: Ацикловир е гуанозинов аналог с антивирусен ефект, който действа като антиметаболит. Останалите препарати са аналози на ацикловир с подобен механизъм на действие. Вирусната (*HSV-1*, *HSV-2* и *VZV*) тимидинкиназа (към която лекарството има 200 пъти по-висок афинитет) превръща ацикловира в ацикловир монофосфат, който след това се превръща в дифосфат чрез клетъчна гуанилаткиназа и накрая до трифосфат посредством фосфоглицераткиназа, фосфоенолпируват карбоксикиназа и пируваткиназа. Ацикловир трифосфатът конкурентно инхибира вирусната ДНК полимераза и се конкурира с естествения дезоксигуанозин трифосфат за включване във вирусната ДНК. Веднъж включен, той действа като терминатор на веригата и инхибира синтеза на ДНК. Приема се, че ацикловир е „предлекарство“, тъй като се метаболизира до по-активни съединения. Ацикловир е селективен и с ниска цитотоксичност, тъй като незаразените клетки не използват ефективно лекарството като субстрат. Ацикловирът потиска репликацията на *Herpes simplex* и *Varicella zoster* вирусите, като е най-активен е срещу *HSV-1*, а най-слабо активен – срещу *Cytomegalovirus*.

Показания: Локално и перорално се прилага за терапия на лабиален и генитален херпес, варицела и херпес зостер и за профилактика на рецидивиращ генитален херпес и на херпесни инфекции при нарушен имунитет. Инжектира се интравенозно за терапия на тежки херпесни инфекции (енцефалит, др.) и терапия на херпесни инфекции при нарушен имунитет. Показан е за профилактика на вирусни инфекции при пациенти с дефекти на първичния имунен отговор (синдром на NEMO, дефекти в TLR-сигналните пътища- UNC93B1, TLR3, TBK1, TRIF, и TRAF3, дефекти в NK клетките).

Нежелани реакции: Стомашно-чревен дискомфорт, повръщане, диария, главоболие, обриви, фебрилитет, повишаване на серумните трансаминази и др. При венозно приложение на високи дози се съобщава за невротоксичност при 1-4% от пациентите (делир, тремор, гърчове, променена сетивност), хипотония и нефротоксичност (интерстициален нефрит).

Приложение: Дозовите режими са различни при оролабиален и генитален херпес или херпес зостер, при първи епизод или пореден рецидив, при терапия или профилактика, при съхранен или компрометиран имунитет. Перорално се прилага в ДД 200 mg 5 пъти дневно/4 ч. (нощната доза се пропуска) 5 дни. Парентералната ДД при тежки инфекции (енцефалит) е 10-12.5 mg/kg/8 ч. в интравенозна инфузия за 10 дни. За профилактика при имунен дефицит ацикловирът се прилага в ДД 15-30 mg/kg/24 ч. разделен в 3

приема за поне 14 дни при HSV1/2 и VZV инфекции. Профилактична ДД при деца с ПИД: 80 mg/kg 4 пъти дневно.

Gancilovir

Ганцикловирът има ниска орална бионаличност (6-7%). Прилага се i.v. за лечение на CMV ретинит и други CMV инфекции при потиснат имунитет. Около 100 пъти е по-активен от ацикловир към CMV. Добре прониква в окото и ЦНС.

Приложение: Назначава се обичайно в доза 5 mg/kg/12 ч. в едночасова венозна инфузия с концентрация 10 mg/ml на всеки 12 часа за 14-21 дни при инфекции с CMV. За предотвратяване на рецидив при имунокомпрометирани болни лечението продължава с по-ниски дози от 6 mg/kg/24 ч. 5 дни в седмицата за няколко седмици. При тежки форми на инфекцията е удачна комбинация с Foscarnet.

Valaciclovir

Валинов естер на acyclovir (prodrug), с по-висока орална бионаличност (70%), по-продължително действие и по-рядко дозиране (на 8-12 ч.). Активен е срещу Валацикловирът е сравнимо ефикасен при херпес симплекс и по-ефикасен при херпес зостер от ацикловир. Активен е също срещу *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus* и човешки херпес вирус 6.

Показания: При *Herpes zoster* инфекция повлиява силата и продължителността на болката и следхерпесната невралгия. Прилага се при *Herpes simplex* инфекция на кожата и лигавиците, включително първичен и рецидивиращ генитален херпес.

Приложение: Прилага се в ДД 500 mg за лечение на инфекции, причинени от HSV1/2, CMV, VZV. Дневната доза варира от 500 до 3000 mg дневно, в зависимост от типа и тежестта на инфекцията. Лечението най-често продължава 5-7 до 10 дни.

Нежелани реакции: Гадене, главоболие. При високи дози (8 g дневно) се съобщава за микроангиопатична хемолитична анемия, хемолитично-уремичен синдроми тропбоцитопения при имунокомпрометирани болни.

Valganciclovir

Валганцикловирът е предлекарство на ганцикловир. Прилага се перорално за лечение на CMV ретинит при потиснат имунитет.

Нежелани реакции: Диария, гадене, коремна болка, главоболие, отоци, кашлица, назофарингит, фебрилитет, инфекции, анемия, безсъние, замайване, депресия, периферна невропатия, неутропения, тромбоцитопения, рядко панкреатит, сепсис, мултиорганна недостатъчност. Да се избягва пряк контакт на счупени или размачкани таблетки с кожата, очите и лигавиците. При попадане, мястото да се измие обилно с вода.

Приложение: Лечението с валаганцикловир се провежда в перорална ДД 900 mg/12 ч. до 3 седмици, след което може да се премине на поддържаща ДД 900 mg/24 ч.

3.2. Други антивирусни лекарства

Inosine pranobex

Механизъм на действие: Лекарството е комбинация от инозин и димепранол ацедобен (сол на ацетамидобензоена киселина и диметиламиноизопропанол) в съотношение 1:3. Има специфично действие върху рибозомите и полирибозомите, запазвайки тяхната структура и функция и предавайки им в същото време резистентност към чужда генетична информация. Съхранявайки структурата и функцията на полирибозомите в клетката, Inosine pranobex възпрепятства ДНК или РНК вирусната репликация. Действа и като имуностимулант, аналог на хормоните на тимуса.

Показания:

- Най-често се използва за лечение на редки усложнения на морбили при субакутен склерозиращ паненцефалит във връзка с интратекална интерферонна терапия.
- Показан е също за кожно-лигавични инфекции, дължащи се на херпес вирус симплекс (тип 1 и тип 2) и за лечение на генитални брадавици като допълнителна терапия към подофилин или лазер с въглероден диоксид.
- Показан е и при грип и други вирусни инфекции на дихателните пътища; херпес зостер; афтозен стоматит; варицела и рубеола; паротит; хепатит; други вирусни инфекции като инфекциозна моноклеоза (инфекция, причинена от вируса на Епщайн-Бар), инфекция, причинена от цитомегаловирус; подостър склерозиращ паненцефалит.
- Прилага се като имуномодулатор при селектирани пациенти с ПИД

Нежелани реакции: Преходно повишаване на нивата на пикочната киселина в серума и урината, гадене, повръщане, повишаване нивата на трансаминазите и алкалната фосфатаза, сърбеж, обриви, главоболие, ставни болки, умора и др.

Приложение: Като имуномодулатор при селектирани пациенти с ПИД при контрол на нивата на пикочната киселина се прилага в ДД 50-100 mg/kg/24 ч. в продължителни курсове и по преценка на клиничен имунолог.

Таблица 19: Антиинфекциозни лекарства, най-често прилагани за профилактика на инфекции на дихателните пътища при пациенти с ПИД.

АТС код	INN	Лекарствен продукт Лекарствена форма	Дневна доза (ДД) Максимална ДД (МДД)
АНТИБАКТЕРИАЛНИ ЛЕКАРСТВА			
J01CA04	Amoxicillin	ЛФ: Таблетки по 500, 750 и 1000 mg; перорална суспензия 50 mg/ml във флакони 100 ml; прах и гранули за перорална суспензия 250 и 500 mg/5 ml във флакони 60 и 100 ml; диспергиращи се таблетки 125, 250, 375, 500 и 1000 mg; филм-таблетки 500 и 1000 mg	Стандартна ДД при възрастни: 2-4 g, разделена в 2-4 перорални приема на 12-8-6 ч. ДД при деца под 40 kg телесно тегло: 40-90 mg/kg (МДД 3 g), разделени на 2-3 перорални приема. Продължителността на лечение се определя индивидуално, обичайно 5-7-10 дни (но не повече от 14 дни).

J01CR02	Co-amoxiclav	<p>ЛП: Филм- таблетки 375 mg (250 mg/125 mg); 625 mg (500 mg/125 mg) и 1000 mg (875 mg/125 mg);</p> <p>прах за перорална суспензия 156,25 mg/5 ml (125 mg/31,25 mg) и 312,5 mg/5 ml (250 mg/62,5 mg) във флакони 100 ml; диспергиращи се таблетки 125 mg/31,25 mg, 250 mg/62,5 mg, 500mg/125 mg и 875 mg/125 mg;</p> <p>таблетки с удължено освобождаване 1000 mg/62,5 mg; прах за инжекционен разтвор във флакони 1000 mg/200 mg</p>	<p>Стандартната ДД (за всички показания) при възрастни е 875 mg/125 mg два пъти дневно. По-висока ДД от 875 mg/125 mg на 8 ч. се прилага при тежки инфекции (виж текста). ДД при деца под 40 kg: 25 mg/3,6 mg/kg/ден до 45 mg/6,4 mg/kg/ден (МДД 70 mg/10 mg/kg/ден), разделена в два приема. За профилактика на инфекции при имунен дефицит (индивидуална ДД): ДД при деца под 40 kg: ≤ 25 mg/3,6 mg/kg/ден, еднократно дневно или разпределена в два приема на 12 ч. ДД при възрастни: 500-1000 mg веднъж или два пъти дневно. Продължителността на лечение се определя индивидуално, обичайно 5-7-10 дни (но не повече от 14 дни).</p>
J01EE01	Co-trimoxazole	<p>ЛП: Biseptol®</p> <p>ЛФ: Таблетки 480 mg; перорална суспензия 200 mg/40/ mg/5ml във флакони 80 ml.</p>	<p>ДД (възрастни и деца над 14 г.): 2 табл. от 480 mg/12 ч.</p> <p>ДД (деца под 14 г.): 30 mg/kg/24 ч. сулфаметоксазол и 6 mg/kg/24 h триметоприм, разделени в 2 приема; ДД (деца 5-14 г.): 1 табл./12 ч.</p> <p>При деца под 5 години се прилага перорална суспензия.</p> <p>Профилактична доза при деца под 40 kg: 10 mg/kg веднъж седмично или 5 mg/kg три пъти седмично, през ден.</p> <p>При възрастни и деца над 40 kg: 500 mg веднъж седмично или 250 mg през ден.</p>
J01FA10	Azithromycin	<p>ЛП: Филм-таблетки 250 и 500 mg; гранули за перорална суспензия 200 mg/5 ml във флакони 20 ml; прах за перорална суспензия 100 mg/5 ml във флакони 20 ml.</p>	<p>ДД (възрастни): 500 mg/24 ч. перорално първия ден и по 250 mg/24 h 2-5 ден. При по-тежки случаи: 500 mg/24 ч. 3-5 дни.</p> <p>За профилактика на инфекции: Профилактична доза при деца под 40 kg: 10 mg/kg веднъж седмично или 5 mg/kg три пъти седмично, през ден. Доза при възрастни и деца над 40 kg: 500 mg веднъж седмично или 250 mg през ден.</p>
J01FA09	Clarithromycin	<p>ЛФ: Филм-таблетки 250 и 500 mg; таблетки 500 mg с удължено</p>	<p>Стандартна ДД (възрастни и деца над 12 г.): 250-500 mg/12 ч.</p> <p>ДД (деца под 12 г.): 15 mg/kg/24 ч., в</p>

		освобождаване; гранули за а перорална суспензия с концентрация 125 и 250 mg/5 ml във флакони 60 и 100 ml;	два приема на 12 ч. Таблетките с удължено освобождаване се приемат веднъж или два пъти дневно (възрастни). При деца под 12 г. кларитромицинът се назначава в гранули за перорална суспензия. Курсът на лечение е 6-10 дни (до 14 дни). За профилактика на инфекции: ДД (деца): 7,5 mg/kg/24 ч. в 1-2 приема. ДД (възрастни): 500 mg дневно или два пъти дневно.
J01AA02	Doxycycline	ЛФ: Капсули 100 mg	Перорална ДД (възрастни и деца над 12 г.): 200 mg/24 ч. първия ден и по 100 mg/24 ч. в следващите 5-10 дни (обичайно 5-7 дни). При много тежки и специфични инфекции лечението може да продължи 14-28 дни. За профилактика на инфекции: ДД (деца над 8 г.): 25-50 mg дневно или два пъти дневно; ДД (възрастни): 100 mg дневно или два пъти дневно.
J01GB03	Gentamicin	ЛП: Gentamicin® ЛФ: Разтвор за пулверизиране 80 mg/2 ml в ампули.	Препоръчителна ДД при възрастни и деца над 6 години: 80 mg два пъти дневно инхалаторно, с пулверизиращо устройство за инхалиране; Дозов режим 28 дни лечение и 28 дни почивка или 21 дни лечение и 7 дни почивка.
J01GB01	Tobramycin	ЛП: ТОВИ® ЛФ: Разтвор за пулверизиране (небулизиране) 300 mg/5ml в ампули; ЛП: ТОВИPodhaler® ЛФ: Прах за инхалация 28 mg в твърди капсули с устройство за инхалиране Podhaler	ТОВИ®: ДД за деца и възрастни: По една ампула) 300 mg/5ml 2 пъти дневно инхалаторно, обичайно на 12 ч. (и на не по-малко от 6 ч.) 28 дни, последвани от 28 дни почивка и нов цикъл. ТОВИPodhaler®: Препоръчителна ДД при възрастни и деца над 6 год.: 112 mg тобрамицин (4 капс. по 28 mg). Двете дози (по 4 капсули всяка) се инхалират обикновено на 12 часа и не на по-малко от 6 часа, в цикли от 28 дни курс лечение и 28 дни почивка
АНТИМИКОТИЧНИ ЛЕКАРСТВА			
J02AC01	Fluconazole	ЛП: Diflucan®, Fungolon® ЛФ: Капсули 50, 100,	ДД при орофарингеална и езофагеална кандидоза (възрастни): 200 mg p.o. през първия ден и по 100 mg/24 ч. през следващите 13-14 (20) дни.

		150 и 200 mg; разтвор за интравенозна инфузия 2 mg/ml във флакони 50, 100 и 200 ml;	ДД при системна кандидоза: 400 mg/24 ч. първи ден, 200 mg/24 ч. 2-28 ден. ДД при деца: 6 mg/kg първи ден и 3 mg/kg от 2-ри ден, като дозата се прецизира съобразно патогена. Профилактична ДД при деца с ПИД: 3 mg/kg веднъж дневно.:
J02AC02	Itraconazole	ЛП: Itraconazol fungizol® ЛФ: Твърди капсули 100 mg	ДД за краткотрайно лечение при възрастни: 200 mg 1 път дневно 3-7 дни или 100 mg 1 път дневно 7-15 дни. Обичайна ДД при продължително лечение: 100 mg 1 път дневно (при онихомикоза – 200 mg 1 път дневно). ДД при продължително лечение на системни микози: високодозирана терапия 200 mg 1-2 пъти дневно.
J02AC03	Voriconazole	ЛП: VFEND® ЛФ: Прах за инфузионен разтвор 200 mg във флакони 30 ml, филм-таблетки 50 и 200 mg;	Парентерална ДД: 6 mg/kg/24 ч. венозна инфузия първи ден и 4 mg/kg/24 ч. от 2-ри ден. Перорална ДД (възрастни) над 40 kg : 400 mg/24 ч първи ден, 200 /24 ч. от 2-ри ден; при тегло под 40 kg дозата се редуцира с 50%.
АНТИВИРУСНИ ЛЕКАРСТВА			
J05AB01	Aciclovir	ЛП: Zovirax® ЛФ: Прах за инфузионен разтвор 250 mg във флакони; таблетки 200, 400 и 800 mg; крем 5% 2 и 10 g ; очен унгвент	Парентерална ДД при тежки инфекции : 10-12.5 mg/kg/8 ч. във венозна инфузия 10 дни. Перорална ДД: 200 mg 5 x дневно/4 ч. 5 дни. Профилактична ДД при деца с ПИД: 80 mg/kg 4 пъти дневно.
J05AB06	Gancyclovir	ЛП: Cymevene® ЛФ: Прах за инжекционен разтвор 500 mg във флакони.	Обичайна парентерална ДД при CMV ретинит : 5 mg/kg/12 ч. или 2.5 mg/kg/8 ч. в едночасова венозна инфузия с концентрация 10 mg/ml за 14-21 дни. ДД за предотвратяване на рецидив при имунокомпрометирани болни: 6 mg/kg/24 ч. 5 дни в седмицата за няколко седмици.
J05AB11	Valaciclovir	ЛП: Valtrex™, Valdacicr® ЛФ: Филм-таблетки 250, 500 и 1000 mg.	Перорална ДД: 500-3000 mg за лечение на инфекции с HSV1/2, CMV, VZV. Лечението обикновено продължава 5-7 до 10 дни.
J05AB14	Valganciclovir	ЛП: Valcyte® ЛФ: Филм-таблетки 450 mg	Перорална ДД 900 mg/12 ч. до 3 седмици, след което поддържаща ДД 900 mg/24 ч.
J05AX05	Inosine pranobex	ЛП: Isoprinosine® ЛФ: Таблетки 500 mg;	Перорална ДД като имуномодулятор при селектирани пациенти с ПИД (при

		прах за перорален разтвор 1000 mg в сашета; сироп 50 mg/ml 150 ml; разтвор 50 mg/ml 240 ml.	контрол на пикочната киселина): 50-100 mg/kg/24 ч. в 3-4 приема дневно, в продължителни курсове и по преценка на клиничен имунолог. МДД (възрастни): 4 g/24 ч. ДД при деца: 50 mg/kg/24 ч. (25-100 mg/kg/24 ч.)
--	--	---	---

D. ДРУГА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

1. Адренергични агонисти

Adrenalin (Sopharma) АТС: C01CA24, Epinephrine (Епинефрин)

Механизъм на действие: Активира алфа- и бета-адренорецепторите. Повишава вазомоторния тонус, свива съдовете в кожата, лигавиците, коремната област. Повишава кръвното налягане, разширява коронариите и съдовете на скелетната мускулатура. Разхлабва гладката мускулатура на бронхите и червата, разширява зениците. Предизвиква хипергликемия, повишава кислородната консумация, възбужда дихателния център.

Лекарствена форма: разтвор в ампули 1 ml, съдържащи 1 mg адреналин.

Показания: При прояви на анафилактични реакции от различен произход, вкл. и от приложени медикаменти. Анафилактичните реакции обикновено протичат много бързо, понякога в рамките на няколко минути, могат да засегнат всички органи и системи и са с възможен летален изход. Това налага състоянията на анафилаксия, най-вече анафилактичния шок, да се лекуват като спешни и животозастрашаващи. Адреналинът е първият медикамент, който трябва да се приложи за да се предотврати възможността за срыв на циркулацията.

Нежелани реакции: палпитации, тахикардия, повишаване на кръвното налягане, ритъмни нарушения, хипергликемия. Противопоказания: хипертонична болест, захарен диабет, напреднала атеросклероза, употреба на фенотиазини, вътрешни кръвоизливи, отравяния с хлороформ, хлоретил, халотан, хлоралхидрат, циклопропан.

Приложение: При анафилактичен шок: При възрастни – подкожно или мускулно отначало 0,25 mg, след което дозата се увеличава до 0,5 - 0,75 mg, рядо до 1 mg. При деца се прилага мускулно: под 6 мес. – 50 гами (0.05 ml от 1 ml ампула; между 6 мес. и 6 г. – 120 гами (0.12 ml); между 6 и 12 г. – 0.250 гами (0.25 ml); между 12 и 14 г. – 350 гами (0.35 ml); над 14 г. – 500 гами (0.5 ml).

2. Хистаминови H1 антагонисти

Allergosan (Sopharma), АТС: R06AC03, ампули 20 mg/2ml; филм-таблетки 25 mg; крем и унгвент 1% 18 g.

Механизъм на действие: Блокира H1 хистаминергичните и M-холинергичните рецептори.

Показания: за подготовка при интравенозно приложение на биологични средства, напр. IVIg, при анафилактичен шок, алергични дерматити, серумна болест, медикаментозни екзантеми.

Нежелани реакции: отпадналост, сънливост

Приложение: при възрастни – орално – 25-50 mg 2-3 пъти дневно; мускулно – 20 mg. При деца орално 2-3 пъти дневно до 6 мес.-3-5 mg; 7-12 мес. – 5 до 6 mg; 1 до 3 г.- 6 до 7 mg; 4-6 г. -7 до 10 mg; 7-14 г. – 10 до 15 mg . Мускулно при деца: 1-2 пъти дневно: до 6 мес. – 4 до 5 mg; 7-12 мес. – 5 до 6 mg; 1 до 3 г.- 6 до 8 mg; 4-6 г. -10 до 12 mg; 7-14 г. – 15 до 20 mg.

3. Изотонични инфузионни разтвори

Natrium chloratum Sopharma, АТС: В05ХА 3, 9 mg/ml solution for injection 5 ml x 10,5 ml x 50; 10 ml x 5; 10 ml x 50.

Natrium Chlorid Braun, АТС: В05ВВ 1, 0,9 % solution for infusion 100 ml x 10; 100 ml x 20; 250 ml x 10; 1000 ml x 10.

Механизъм на действие: Стерилен изотоничен разтвор на натриев хлорид, който се прилага като плазмазаместващ разтвор.

Показания: Като разтвор при продължително въвеждане на различни медикаменти. Приложение: Въвежда се венозно капково или струйно. Дневна доза – не повече от 40 ml/kg. При възрастни МДД – не повече от 2000 ml/24h. Максимална доза на въвеждане при възрастни – 180 капки/мин или около 550 ml/h.

Нежелани реакции: Хиперхидратация, хипокалиемия, гадене, повръщане, мигалгии, диария, възбуда, делир, нарушения в съзнанието.

III. ФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧНИ НАСОКИ ПРИ ИМУНОМЕДИИРАНИ РЕПРОДУКТИВНИ НЕУСПЕХИ

A. СЪЩНОСТ И ПРИЧИНИ

Репродуктивните неуспехи включват:

- стерилитет
- повтарящи се загуби на плода и
- неуспешни ин витро фертилизации.

Човешката репродукция е относително неефективен процес и при естественото забременяване едва 30% от концептусите достигат до раждане – около 60% от загубите са преклинични (пре- и пост-имплантационни) и 10% - клинични. Успеваемостта на асистираните репродуктивни технологии (АРТ) е в относителен застой през последните години и съгласно Европейската програма за IVF мониторинг към ESHRE, за Европейските страни през 2011 год. е 33.2% за клиничните бременности при IVF процедурите, 31.8% - за ICSI (intracytoplasmic sperm injection) и 45.8% при процедури с донорски яйцеклетки. Имплантацията остава главен лимитиращ фактор при IVF/ICSI,

независимо от добрия имплантационен потенциал на ембрионите. Повтарящата се имплантационна недостатъчност (recurrent implantation failure - RIF) при АРТ засяга около 10% от двойките и се определя като липса на клинична бременност след ЕТ на 4 ембриона с високо качество, от поне 3 свежи или крио-трансфера, при жени под 40 год. Счита се, че неадекватната маточна рецептивност е в основата на 2/3 от имплантационните неуспехи, като тя може да бъде обусловена от имунологични фактори.

Женският репродуктивен тракт е част от мукозната имунна система (MALT), която участва активно във физиологичните процеси на фертилизация, децидуализация, имплантация, бременност и раждане, в същото време, протектирайки майката и плода от инфекциозни патогени. Иmunните клетки, колонизиращи в бременната матка, са основно клетки на естествената имунна защита. От всички CD45+ имунни клетки в децидуата, 50-70% са утеринни NK (uNK), 20–30% - макрофаги, 10–15% Т клетки, вкл. Tregs и около 2% дендритни клетки. Иmunният толеранс към фетуса се поддържа от алоспецифични утеринни и периферни Tregs заедно с пролиферацията на дендритни клетки. Редица проучвания доказват асоциацията на имунологични фактори с имплантационната недостатъчност и клиничните загуби на плода, като в най-широка степен е проучена ролята на автоантителата – антифосфолипидни, антинуклеарни, анти-тиреоидни, както и на периферните NK лимфоцити.

В. ИНТРАВЕНОЗНА ИМУНОГЛОБУЛИНОВА ТЕРАПИЯ (IVIg) ПРИ РЕПРОДУКТИВНИ НЕУСПЕХИ

За първи път IVIg е приложена при автоимунно заболяване – ИТП, през 1981 г. IVIg повлиява автоимунните състояния чрез множество механизми, които могат да бъдат хуморални (блокиране на Fc рецептори; идиотип-антиидиотип взаимодействия; предотвратяване образуването на имунни комплекси; неутрализация на микробни токсини и клетъчни (имунна модуляция на Т и В клетъчната активация; инхибиране на антиинфламаторната цитокинова продукция; намалена експресия на FcγRIIIA (CD16a), активиращ FcγR върху NK и ADCC.

През 1994 г. е публикувано първото проспективно, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване, доказващо положителния ефект от приложението на IVIg при жени с повтарящи се загуби на плода. Първият мета-анализ на ефекта от приложението на IVIg при имплантационна недостатъчност при АРТ е публикуван през 2006 г., като положителните резултати от приложението на IVIg при жени с RIF, са потвърдени и при последващ мета-анализ през 2013 г.

Показания за приложение на IVIg при жени с репродуктивни неуспехи. За да бъде ефективна терапията с IVIg при жени с репродуктивни неуспехи, е необходимо наличието на клинични показания и/или лабораторни критерии за нейното приложение, а именно.

- Клинични показания:
- Анамнестични данни за системно или органоспецифично автоимунно заболяване;

- Анамнестични данни за предшестващи поне 2 загуби на плода от спонтанна бременност и/или след ART;
- Анамнестични данни за неуспешна(и) ART процедура(и)
- Лабораторни критерии:
 - Положителни антифосфолипидни антитела
 - Положителни антинуклеарни антитела
 - Положителни анти-тиреоидни антитела
 - Повишени CD3-CD56+CD16+ периферни NK лимфоцити

Лекарствена форма: ампули и флакони

Начин на приложение: интравенозно

Доза на една инфузия: 150-250 мг/кг тегло

Схема на приложение:

При ART: 7-10 дни преди ембриотрансфер

При реализирана бременност (спонтанна или след ART): първа инфузия – при визуализация на плоден сак. Интервал между инфузиите по време на бременност: 25-28 дни. Продължителността на терапията с IVIg (броят инфузии) по време на бременността е по индивидуална преценка на лекуващия лекар. Минималният брой е една инфузия, оптимален – 3 инфузии.

Нежелани реакции: виж т. 5.1. Човешки имуноглобулини

Използвани съкращения:

ADA (Adenosine deaminase): Аденозин деаминаза

ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity): Антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност

AID (activation-induced cytidine deaminase): Индуцирана от активиране цитидин деаминаза

ALPS (Autoimmune lymphoproliferative syndrome): Автоимунен лимфопролиферативен синдром

ART (Assisted reproductive technology): Асистиран репродуктивни технологии

CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndrome): Криопирин-асоциран периодичен синдром

Cartilage-hair hypoplasia: хипоплазия на хрущял-коса

CD (cluster of differentiation): Клъстери на диференциация

CGD (Chronic granulomatous disease): Хронична грануломатозна болест

CH (constant heavy domains): Постоянни тежки домени

CMCC (Chronic mucocutaneous candidiasis): Хронична кожно-лигавична кандидоза

CMV (Cytomegalovirus): Цитометаловирус

COX-2 (Cyclooxygenase-2): Циклооксигеназа-2

CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4): Цитотоксичен Т-лимфоцитен асоциран антиген 4

CVID (Common variable immunodeficiency): Общ вариабилен имунен дефицит

CYPs (Cytochromes P450): Цитохроми P450

DIRA (Deficiency of IL-1 receptor antagonist): Дефицит на IL-1 рецепторен антагонист

DITRA (Deficiency of IL-36 receptor antagonist): Дефицит на IL-36 рецепторен антагонист

Fc (fragment crystallizable region): Фрагмент кристализиращ участък

FCAS (Familial cold autoinflammatory syndrome): Фамилен студов автовъзпалителен синдром

FCU (Familial cold urticaria): Фамилна студова уртикария

FLH (Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis): Фамилна хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

FMF (Familial Mediterranean fever): Фамилна средиземноморска треска

Foxn1: Forkhead box protein N1

G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor): Гранулоцитен колониестимулиращ фактор

GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor): Гранулоцитен макрофажен колониестимулиращ фактор

GOF (Gain-of-function mutation): Мутация, водеща усилване на функцията

HAЕ (Hereditary Angioedema): Наследствен (хередитарен) ангиоедем

HIDS (Hyper-IgD syndrome): Синдром на хиперимуноглобулин D

HLA (human leukocyte antigen): Човешки левкоцитен антиген

HLH (Hemophagocytic lymphohistiocytosis): Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

HSV (Herpes simplex virus): Херпес симплекс вирус

IFN (interferon): Интерферон

IFNGR (interferon-gamma receptor): Рецептор за интерферон гама

IL (interleukine): Интерлевкин

IMPDH (inosine monophosphate dehydrogenase): Инозин монофосфат дехидрогеназа

IVIg (intravenous immunoglobulin): интравенозен имуноглобулин

JAK (Janus kinase): Янус киназа

LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen 1): Антиген, свързан с лимфоцитна функция 1

LRBA (Lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein): Липополизахарид-реагиращ и бежово-подобен свързан протеин

MKD (Mevalonate kinase deficiency): Дефицит на мевалонат киназа

mTOR (mechanistic target of rapamycin): Механистичен таргет на рапамицина

NEMO (Nuclear factor kB essential modulator): Нуклеарен фактор NF kappa B есенциален модификатор

NF-kappa-B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells): Ядрен фактор усилвател на капа-лека верига на активирани В клетки

NK (Natural killer): (клетки) Естествени убийци

PAP (pulmonary alveolar proteinosis): Белодробна алвеоларна протеиноза

PAPA (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne): Гангренозна пиодерма и акне синдром

PCR (polymerase chain reaction): Верижна полимеразна реакция

PEG (Polyethylene glycol): Полиетилен гликол

PFAPA (Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis): Периодична треска с афтозен стоматит, фарингит и аденит

PIK3CD (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Delta): Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат 3-киназа каталитична делта субединица

SCID (severe combined immune deficiency): Тежък комбиниран имунен дефицит

STAT1 (signal transducer and activator of transcription): Сигнален преобразувател и активатор на транскрипция

ТВК1 (NF-kappa-B Binding Kinase 1): Киназа 1 на ядрен фактор усилвател на капа-лека верига на активирани В клетки

Th17 (T helper 17 cells): Т хелперни 17 клетки

TLR (Toll-like receptor): Toll-like рецептор

TNF (Tumor necrosis factor): Фактор на туморна некроза

TNFR (tumor necrosis factor receptor superfamily): Суперфамилия на рецептора на фактора на туморната некроза

TRAF (TNF receptor-associated factor): Фактор, асоцииран с рецептора на туморнекротичен фактор

TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome): Периодичен синдром, свързан с TNF рецептор

TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome): Периодичен синдром, свързан с рецептора за фактора на туморната некроза

Treg (regulatory T cells): Регулаторни Т клетки

TRIF (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β): Toll/интерлевкин-1 рецептор съдържащ домен адаптор, индуциращ интерферон бета

UNG (uracil nucleoside glycosylase): Урацил нуклеозид гликозилаза

VZV (Varicella zoster virus): Варицела зостер вирус

WAS (Wiskott-Aldrich syndrome): Синдром на Уискот-Олдрич

WHIM (Warts, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency, and myelokathexis): Брадавици, хипогамаглобулинемия, имунодефицит и миелокатексия

X-CGD (X-linked Chronic granulomatous disease): X-свързана хронична грануломатозна болест

X-SCID (X-linked severe combined immunodeficiency): X-свързан тежък комбиниран имунен дефицит

ADA-SCID (Adenosine deaminase- severe combined immune deficiency): Тежък комбиниран имунен дефицит на аденозин деаминазата

АЛАТ: Аланин аминотрансфераза

АН; автоимунна неутропения

АТГ: Антитимоцитен имуноглобулин

АХА: автоимунна хемолитична анемия

ГКС: Глюкокортикостероиди

ИТП: имунна тромбоцитопенична пурпура

ЛФ: Лекарствена форма

МРА (muscophenolic acid): Микофенолова киселина

ПЖД: първичен имунен дефицит

C1-INH (C1-inhibitor): C1 естеразен инхибитор

СЧТ: Стомашно-чревен тракт

ТХСК: Трансплантацията на хемопоеични стволови клетки

ХСК: Хемопоеични стволови клетки

ЮХА: Ювенилен хроничен артрит