

# پایش درمانی سیکلوسپورین-آ در کودکان ایرانی با کلیه پیوندی

## چکیده

**زمینه و هدف:** سیکلوسپورین یک سرکوب‌کننده سیستم ایمنی با پنجره درمانی باریک است. به دلیل تفاوت‌های بین فردی فراوانی که در فارماکوکینتیک سیکلوسپورین وجود دارد، غلظت خونی توتال سیکلوسپورین به عنوان راهنمایی برای تنظیم دوز دارو در بیماران پیوندی مورد استفاده قرار می‌گیرد. هدف از انجام این مطالعه، تعیین روش دقیق و مناسبی برای پایش درمانی سیکلوسپورین در کودکان با کلیه پیوندی و یافتن بهترین زمان برای نمونه‌گیری جهت پایش درمانی (Therapeutic Drug Monitoring = TDM) سیکلوسپورین برای کنترل بیماران پیوند کلیه به منظور کاهش فعالیت سیستم ایمنی در کنار کمترین عوارض جانبی است. روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۲۹ جوان (۱۶ پسر و ۱۳ دختر) با میانگین سنی  $14/5 \pm 2/3$  سال (از ۸ تا ۲۰ سال) که حداقل ۶ ماه از دریافت پیوند ایشان می‌گذشت، وارد مطالعه شدند. بیماران علاوه بر سیکلوسپورین-آ، داروهایی چون پردنیزولون، میکوفنولیت موفتیل، آهن و اسیدفولیک نیز مصرف می‌کردند. وضعیت بالینی و کارکرد کلیوی بیماران ثبت شد. میزان سیکلوسپورین-آ در خون بیماران در زمان قبل از مصرف دارو و ۱، ۰/۵، ۱، ۲ ساعت بعد از دریافت دارو، با استفاده از روش رادیوایمونواسی تعیین گردید و با استفاده از ضریب همبستگی Pearson، آنالیز آماری صورت گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج نشان می‌دهد که روش استفاده شده برای تعیین مقدار سیکلوسپورین-آ در خون، روشی دقیق و تکرارپذیر است. حداقل مقدار قابل اندازه‌گیری سیکلوسپورین-آ، ۵ نانو گرم در میلی‌لیتر و درصد بازیافت، ۱۰۹-۸۶٪ بوده است. ضرایب تغییرات بین روزی و درون روزی برای ۳ غلظت اختیاری سیکلوسپورین-آ در خون، به ترتیب ۸٪ و ۵/۸٪ بود. میانگین غلظت زمان صفر و ۱/۵ ساعت پس از تجویز دارو به ترتیب  $3 \pm 1.0$  و  $19/2 \pm 5.1$  میکروگرم در دسی‌لیتر بود. میانگین سطح کراتینین سرم  $0.9 (0.1 - 1.9)$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. ارتباط معنی‌داری بین کراتینین سرم، دوز سیکلوسپورین-آ و غلظت زمان ۱/۵ ساعت وجود داشت؛ در حالیکه بین سن، کراتینین سرم و غلظت زمان ۱/۵ ساعت ارتباط وجود نداشت. همچنین بین غلظت زمان صفر و هیچ یک از پارامترهای بالا ارتباط وجود نداشت. بنابراین نتیجه این مطالعه نشان می‌دهد که غلظت خونی ۱/۵ ساعت بعد از دریافت دارو بهترین نشانگر برای پایش درمانی دارو در کودکان ایرانی است و بهترین ارتباط را با دوز و سطح کراتینین دارد.

**نتیجه‌گیری:** روش استفاده شده برای اندازه‌گیری سیکلوسپورین-آ در خون، روشی دقیق و تکرارپذیر است و برای مطالعات کینتیکی سیکلوسپورین-آ مناسب است. بر اساس یافته‌های این مطالعه می‌توان چنین نتیجه گرفت که به منظور آسایش بیماران پیوندی در سنین پایین، اندازه‌گیری سطح خونی سیکلوسپورین-آ در یک نوبت قابل انجام است و بهترین زمان بر اساس این مطالعه، زمان ۱/۵ ساعت بعد از مصرف دارو است.

**کلیدواژه‌ها:** ۱- سیکلوسپورین-آ ۲- پایش درمانی دارو ۳- غلظت خونی

تاریخ دریافت: ۸۷/۲/۲۸، تاریخ پذیرش: ۸۷/۸/۱۱

## مقدمه

به‌طور عمده به اریتروسیت‌ها به شکل اشباع‌پذیر وصل می‌شود، که به هماتوکریت، درجه حرارت و غلظت پروتئین‌های پلاسما بستگی دارد. به نظر می‌رسد که علاوه بر چربی دوستی، اتصال درون سلولی آن به سیکلوفیلین نقش مهمی در توزیع بافتی سیکلوسپورین داشته باشد. اثرات درجه حرارت بر این اتصال در اریتروسیت‌ها، اندازه‌گیری سیکلوسپورین در سرم و پلاسما را

سیکلوسپورین یک سرکوب‌کننده سیستم ایمنی با پنجره درمانی باریک است. به دلیل تفاوت‌های بین فردی فراوانی که در فارماکوکینتیک سیکلوسپورین وجود دارد، غلظت خونی توتال سیکلوسپورین به عنوان راهنمایی برای تنظیم دوز دارو در بیماران پیوندی مورد استفاده قرار می‌گیرد. سیکلوسپورین مولکولی بسیار لیپوفیل است که توزیع وسیعی در خون، پلاسما و سایر بافت‌ها دارد.<sup>(۱،۲)</sup> در خون

این مطالعه با استفاده از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است.

(I) استادیار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران (\* مؤلف مسؤول).

(II) استادیار و فوق تخصص نفرولوژی کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.

(III) پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.

HPLC (High Performance Liquid Chromatography) (۹) و روش‌های دیگر ساده‌تر و ارزان‌تر باشد. در مواردی که فارماکوکینتیک بیمار پیچیدگی خاصی در درمان ایجاد کرده است، با استفاده از روش‌های ترکیبی پایش با کیفیت بهتر می‌توان وضعیت بیمار را آنالیز کرد و اثرات فارماکولوژیک متابولیت‌ها را نیز مد نظر قرار داد. (۱۰-۱۱)

مطالعه حاضر بر آن است که ضمن استفاده از یک روش دقیق و مناسب برای پایش درمانی سیکلوسپورین در کودکان دارای کلیه پیوندی، بهترین زمان برای نمونه‌گیری جهت TDM را بیابد.

### روش بررسی

در این مطالعه تجربی، مقدار سیکلوسپورین با استفاده از روش RIA تعیین شده است.

سیستم  $^{125}\text{I}$ -RIA یک تعیین‌کننده کمی سیکلوسپورین در سرم انسان می‌باشد.

این بررسی (assay) بر اساس رقابت بین سیکلوسپورین غیر باند شده (آزاد) و مقدار ثابتی از نشانه‌گذاری شده با  $^{125}\text{I}$  (ید رادیواکتیو) برای تعداد محدودی از سایت‌های اتصال روی آنتی‌بادی ویژه سیکلوسپورین می‌باشد. به این طریق امکان واکنش یک مقدار ثابتی از tracer و آنتی‌بادی با مقدار متفاوتی از لیگاند غیر نشاندار فراهم می‌شود که مقداری از tracer متصل شده به آنتی‌بادی، با غلظتی از لیگاند غیر نشاندار نسبت عکس خواهد داشت. در مدت ۲ ساعت انکوباسیون با agitation متداوم، کمپلکس ایمنی (immune-complex) روی سطح واکنش (فعال) لوله‌های تستی ثابت می‌شود. بعد از انکوباسیون، مخلوط واکنش دور انداخته می‌شود و میزان رادیواکتیویتی بوسیله گاما-کانتر اندازه‌گیری می‌شود. غلظت آنتی‌ژن به‌طور نسبی معکوس با رادیواکتیویتی اندازه‌گیری شده در لوله‌های

مشکل می‌سازد. (۳) فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک سیکلوسپورین، به چگونگی اتصال آن در پلاسما مربوط است. بخش آزاد و غیر متصل سیکلوسپورین به اریتروسیت‌ها (F) در پلاسما حدود ۲٪ است. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد غلظت سیکلوسپورین آزاد در مقایسه با غلظت توتال (متصل + آزاد)، ارتباط صحیح‌تری با میزان رد پیوند کلیه و قلب دارد. به هر حال اندازه‌گیری سیکلوسپورین آزاد کاری پیچیده است و انجام آن براحتی در کلینیک مقدور نیست. (۴) سیکلوسپورین به عنوان یک سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، اثرات چشمگیری در جلوگیری از رد پیوند در انسان نشان داده است. (۴) علاوه بر مصرف در پیشگیری از رد پیوند، در برخی بیماری‌های اتوایمون نیز مصرف دارد. (۴) سمیت سیکلوسپورین به طور عمده در سیستم کلیوی است. در کنار نفروتوکسیسیته، هیپرگلیسمی، هیپرلیپیدمی، استئوپروز، افزایش رشد مو و اختلال در عملکرد کبد نیز گزارش شده است. (۵) افزایش قابل توجهی در وقوع سنگ‌های صفراوی در بچه‌های درمان شده با سیکلوسپورین برای پیوند قلب دیده شده است. پایش درمانی مرتب سیکلوسپورین می‌تواند از وقوع بسیاری از این عوارض جلوگیری کند. وقوع لنفوما و برخی دیگر از انواع سرطان با مصرف سیکلوسپورین گزارش شده است که با سایر ایمونوسوپرسورها نیز دیده می‌شود. روش‌های متعددی برای آنالیز سیکلوسپورین-آ در خون بکار گرفته شده است تا ویژگی‌های فارماکوکینتیک سیکلوسپورین-آ را روشن نماید؛ کروماتوگرافی با کارکرد بالا، رادیوایمونواسی، مونوکلونال فلورسانس پلاریزاسیون ایمونواسی و ایمونواسی با آنزیم از جمله این روش‌ها هستند. (۶) برای اندازه‌گیری‌های روتین سیکلوسپورین-آ در نمونه‌های خونی، روش رادیوایمونواسی با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال مارکدار شده با ید-۱۲۵ برای سیکلوسپورین-آ به دلیل سادگی تکنیک، بسیار رایج است؛ اگرچه برخی گزارشات حاکی از تخمین بالای سیکلوسپورین-آ با روش (I-Radio Immunoassay) می‌باشد. (۸) به‌رحال به نظر می‌رسد که روش  $^{125}\text{I}$ -RIA در مقایسه با

بیماران ثبت شد. پروتکول آزمایش توسط کمیته اخلاقی مرکز تحقیقات دارویی رازی تأیید شد و تمامی داوطلبین رضایتنامه کتبی حاکی از رضایت برای شرکت در این تحقیق را امضا کردند. نمونه‌های خونی بلافاصله در فریزر در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد قرار گرفته و تا زمان آزمایش نگهداری شدند.

### یافته‌ها

شرکت‌کنندگان در این تحقیق از بیماران پیوند کلیه بیمارستان حضرت علی اصغر و لبافی‌نژاد تهران انتخاب شدند. سن بیماران بین ۸ تا ۲۰ سال بوده است و همه ۶ بیماران حداقل ۶ ماه سیکلوسپورین دریافت کرده بودند. ویژگی‌های دموگرافیک بیماران و یافته‌های آزمایشگاهی در جدول شماره ۱ و ۲ خلاصه شده است. در مورد هیچیک از بیماران، رد عضو پیوندی صورت نگرفته است. دوز سیکلوسپورین با توجه به کراتینین سرم تعیین شده و بیماران میانگین دوز  $4/2 \pm 0/22$  میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن خود در روز دریافت کرده‌اند.

غلظت سیکلوسپورین-آ، در زمان‌های مختلف پس از تجویز دارو به بیماران، در نمونه‌های خونی ایشان اندازه‌گیری شد. تفاوت‌های بین فردی در تغییرات غلظت دارو وجود داشت.

جدول شماره ۱- ویژگی‌های بیماران پیوندی

دموگرافیک	
تعداد	۲۹
میانگین سن (بر حسب سال)	$14 \pm 2/8$
طیف سنی (بر حسب سال)	۸-۲۰
جنسیت (زن/مرد)	۱۶/۱۳
میانگین وزن (کیلوگرم)	$42/7 \pm 11/07$
طیف وزنی (کیلوگرم)	۲۰-۶۴

این تغییرات و تفاوت در میزان جذب (low absorber and high absorber) در نمودار شماره ۱ نشان داده شده

اندازه‌گیری (تستی) می‌باشد. بوسیله رسم کردن مقادیر متصل در برابر یک سری از کالیبراتورهای شامل مقدار مشخصی از سیکلوسپورین یک نمودار کالیبره حاصل می‌شود که غلظت سیکلوسپورین مجهول را در نمونه‌های بیماران می‌توان تعیین کرد.

وجود کامپیوتر در دستگاه‌های گاما یا بتاکانتر بصورت خودکار این عمل را انجام داده و نتیجه را بصورت دیجیتال نشان می‌دهد.

با استفاده از کاغذ سمی لوگ نمودار  $B/B_0$  برای هر استاندارد را در برابر غلظت متشابه سیکلوسپورین رسم می‌کنند.

غلظت سیکلوسپورین نمونه‌های مجهول را بوسیله interpolate کردن نمودار استاندارد تعیین می‌کنند.

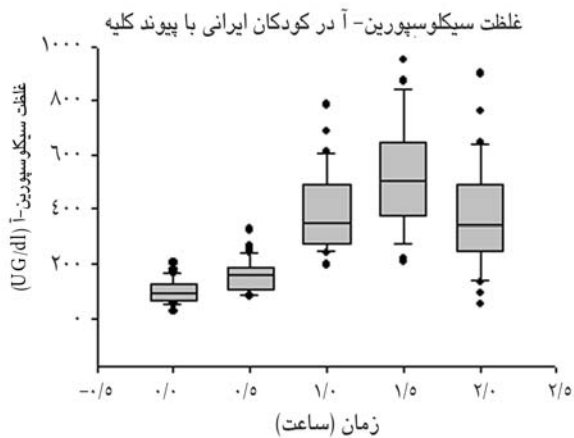
با استفاده از برنامه کامپیوتری اطلاعات بدست آمده تجزیه و تحلیل می‌شوند و سپس با استفاده از برنامه spss و تست آماری و Pearson correlation coefficient آنالیز خواهند شد.  $p < 0.05$  از نظر آماری معنی‌دار تلقی می‌شود.

دقت روش (درصد تکرار پذیری اندازه‌گیری غلظت‌های خونی سیکلوسپورین-آ) با ضریب تغییرات (coefficient of variation = cv) سنجیده شد که به شکل زیر محاسبه گردید:

$$CV\% = \frac{\text{Standard deviation}}{\text{mean measured concentration}} \times 100$$

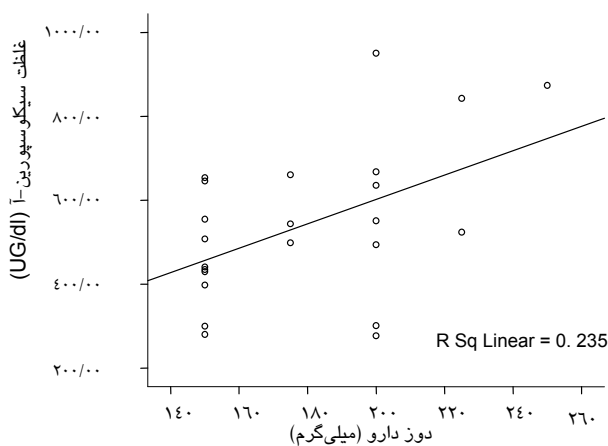
به منظور اندازه‌گیری سیکلوسپورین-آ در نمونه‌های خونی، ۲۹ بیمار پیوندی (۱۶ پسر و ۱۳ دختر)، با میانگین سنی  $14/5 \pm 2/3$  سال (از ۸ تا ۲۰ سال) که حداقل ۶ ماه از دریافت پیوند ایشان می‌گذشت، وارد مطالعه شدند. بیماران علاوه بر سیکلوسپورین-آ، داروهای چون پردنیزولون، میکوفنولیت موفتیل، آهن و اسیدفولیک نیز مصرف می‌کردند. وضعیت بالینی و کارکرد کلیوی

بررسی آماری نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که بین غلظت زمان صفر و ۱/۵ ساعت و بین غلظت زمان صفر و ۲ ساعت، ارتباط مثبت وجود داشت. این مطالعه همچنین ارتباط مثبتی بین غلظت ۱/۵ ساعت پس از مصرف دارو و دوز دارو و کراتینین بیمار نشان می‌دهد (نمودار شماره ۴ و ۵). ارتباط معنی‌داری بین سن و کراتینین، غلظت زمان صفر و ۱/۵ ساعت و همچنین بین دوز و کراتینین بیمار وجود نداشت (نمودار شماره ۶ و ۷ و ۸).



**نمودار شماره ۳-** غلظت سیکلوسپورین-آ در زمان‌های مختلف پس از مصرف دارو. حجم نمونه در هر مورد ۲۹ عدد بوده است. نتایج بصورت میانگین غلظت  $\pm$  (بر حسب میکروگرم در دسی‌لیتر) خطای معیار بیان شده است.

ضریب تغییرات برای زمان صفر، ۰/۴۴۹٪، برای زمان ۱/۵ ساعت، ۰/۳۸۵٪ و برای زمان ۲ ساعت، ۰/۵۲۹٪ بود.

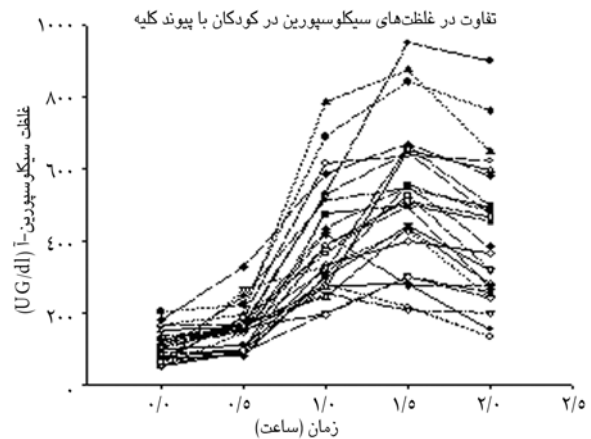


**نمودار شماره ۴-** ارتباط بین دوز سیکلوسپورین-آ و غلظت سیکلوسپورین-آ در زمان ۱/۵ ساعت پس از مصرف دارو در بیماران پیوند کلیه (۲۵ بیمار).

است. بالاترین غلظت خونی در ۱/۵ ساعت بعد از مصرف دارو مشاهده گردید (نمودار شماره ۲ و ۳).

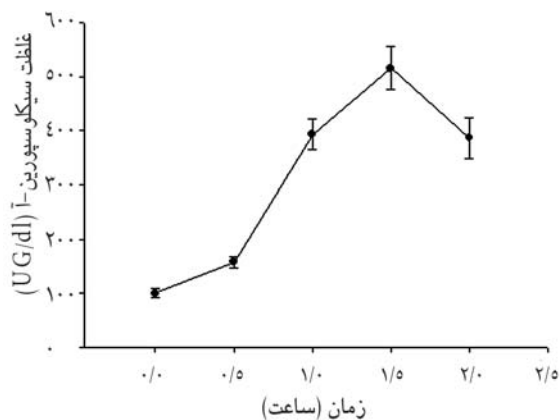
**جدول شماره ۲-** کینتیک سیکلوسپورین و پارامترهای بالینی (نتایج میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

پارامترهای کینتیکی	
سیکلوسپورین (میلی‌گرم در روز)	$179 \pm 33/28$
سیکلوسپورین (میلی‌گرم برای هر کیلوگرم)	$4/2 \pm 1/12$
غلظت زمان صفر (نانوگرم در میلی‌لیتر)	$99/91 \pm 8/47$
غلظت زمان ۰.۱۱/۵ ساعت (نانوگرم در میلی‌لیتر)	$510/7 \pm 39/7$
غلظت زمان ۲ ساعت (نانوگرم در میلی‌لیتر)	$387/46 \pm 38/66$
کراتینین بیمار (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	$1/05 \pm 0/09$

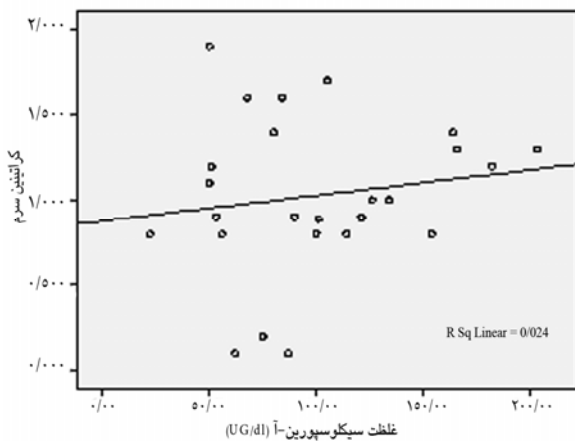


**نمودار شماره ۱-** نمودار نشان‌دهنده تفاوت‌های بین فردی در جذب سیکلوسپورین-آ توسط بیماران پیوند کلیه (۲۵ بیمار).

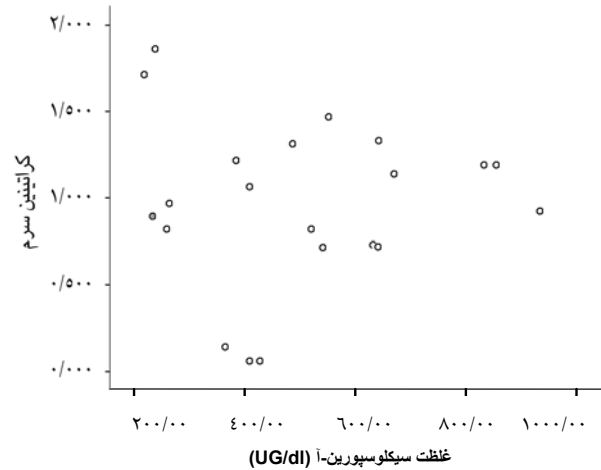
غلظت سیکلوسپورین-آ در کودکان ایرانی با پیوند کلیه



**نمودار شماره ۲-** غلظت سیکلوسپورین-آ در زمان‌های مختلف پس از مصرف دارو. حجم نمونه در هر مورد ۲۹ عدد بوده است. نتایج بصورت میانگین غلظت  $\pm$  (بر حسب میکروگرم در دسی‌لیتر) خطای معیار بیان شده است.



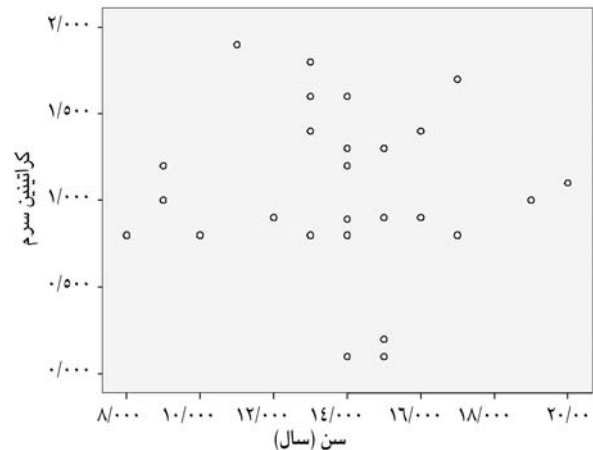
نمودار شماره ۸- ارتباط بین غلظت سیکلوسپورین-آ در زمان صفر قبل از مصرف دارو با سطح کراتینین سرم در بیماران پیوند کلیه (۲۵ بیمار).



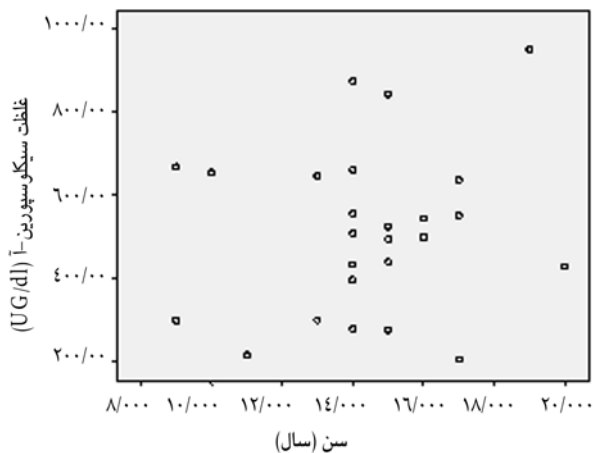
نمودار شماره ۵- ارتباط بین غلظت سیکلوسپورین-آ در زمان ۱/۵ ساعت پس از مصرف دارو با سطح کراتینین سرم در بیماران پیوند کلیه (۲۵ بیمار).

### بحث

راهکار نهایی در تعیین بهترین زمان برای نمونه‌گیری سیکلوسپورین-آ به منظور پایش درمانی (TDM)، می‌بایست در کنار راحت‌تر و آسان‌تر کردن کار برای بیمار، قادر باشد بیماران با احتمال رد پیوند و یا کسانی که احتمال بروز سمیت و عوارض جانبی سیکلوسپورین-آ را دارند، شناسایی کند. مطالعات روی بیماران بالغ، سطح خونی ۲ ساعت پس از مصرف دارو را بهترین زمان برای نمونه‌گیری نشان داده است<sup>(۱۲)</sup> و در این بیماران بر سطح خونی، قبل از دریافت هر دوز دارو (trough level) ارجحیت دارد و پذیرش بیشتری در بیماران نیز مشاهده شده است.<sup>(۱۳و۴)</sup> پایش درمانی سیکلوسپورین-آ برای رسیدن به حداکثر اثر ایمنوسوپرسیو، ایمنی بیشتر و سمیت کمتر، بیش از ۲۵ سال است که مورد بحث است و همچنان به نتیجه قطعی نرسیده است، اگرچه رایج‌ترین سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در بیماران پیوندی است.<sup>(۱۴)</sup> در ابتدا مصرف دوزهای ثابتی از سیکلوسپورین-آ پیشنهاد می‌گردید که خیلی زود به دلیل عدم مشاهده پاسخ درمانی و یا بروز سمیت کنار گذاشته شد. پس از آن غلظت در زمان تجویز دارو (در زمان صفر،  $C_0$ ) به عنوان ابزاری برای پایش درمانی پیشنهاد شد که در مقایسه با زمان‌های پس از تجویز دارو در مرحله حالت



نمودار شماره ۶- ارتباط بین سن بیماران با سطح کراتینین سرم در بیماران پیوند کلیه (۲۵ بیمار).



نمودار شماره ۷- ارتباط بین غلظت سیکلوسپورین-آ در زمان ۱/۵ ساعت پس از مصرف دارو با سن در بیماران پیوند کلیه (۲۵ بیمار).

همزمان داروهای دیگر، زمان گذشته از پیوند عضو و یا سطح لیپیدهای سرم باشد.<sup>(۱۹)</sup> سطح زیر منحنی یا  $C_2$  به جنس بیمار بستگی ندارد ولی به وزن بدن بستگی دارد.<sup>(۱۹)</sup> وزن بدن و فاصله پس از دریافت عضو پیوندی، فاکتورهای مؤثر بر حجم انتشار و کلیرانس دارو هستند و تفاوت‌های بین فردی در فارماکوکینتیک سیکلوسپورین-آ را موجب می‌شوند.<sup>(۲۰)</sup>

جذب تأخیری سیکلوسپورین-آ در کودکان شایع‌تر است، شاید به دلیل تفاوت در جذب گوارشی در کودکان<sup>(۲۱)</sup> و تغییرات وابسته به سن در توان هضم معده، میزان حالیت در چربی، سطح جذب در روده و میزان ترشح املاح صفراوی باشد. سطح قله سیکلوسپورین-آ به عوامل متعدد بستگی دارد که عبارتند از: سطح جذب در روده کوچک، جذب وابسته به املاح صفراوی، درجه عبور اولیه کبدی و روده‌ای.<sup>(۲۱، ۲۲)</sup> همه این عوامل در کودکان با بالغین متفاوت است و به سن بستگی دارد. تفاوت‌های مربوط به سن در سطح جذب یا ترشح املاح صفراوی می‌تواند علت تأخیر در جذب یا کاهش میزان جذب در جذب‌کننده‌های ضعیف باشد.

وجود افراد با جذب پایین در مطالعات دیگر گزارش شده است.<sup>(۲۲)</sup> Weber و دیگران سه الگوی جذب برای سیکلوسپورین-آ تعریف کرده‌اند.<sup>(۲۲)</sup> جذب‌کننده‌های ضعیف (low absorber)،  $C_{1.5}$  و  $C_2$  خیلی کمتر از بقیه دارند (حتی زیر سطح درمانی) و احتمال رد پیوند در آن‌ها بالاست.<sup>(۲۲)</sup> همان‌گونه که گفته شد، تفاوت‌های مربوط به سن در سطح جذب یا ترشح املاح صفراوی می‌تواند علت تأخیر در جذب یا کاهش میزان جذب در جذب‌کننده‌های ضعیف باشد. نسبت این افراد در بیماران مورد مطالعه حاضر، در مقایسه با Weber کمتر بوده است (نمودار شماره ۱). در این افراد با جذب کم، میزان غلظت زمان ۲ ساعت نمی‌تواند نشانگر خوبی برای رد پیوند یا سمیت کلیوی باشد و لازم است سطح زیر منحنی صفر تا ۴ ساعت اندازه‌گیری شود.

مطالعات نشان می‌دهد که با گذشت زمان از تاریخ

پایدار (steady state)، وضعیت ثابت‌تری را نشان می‌دهد، ولی هیچ ارتباطی بین غلظت دارو در زمان صفر و وضعیت بالینی بیمار هرگز نشان داده نشده است.<sup>(۱۴)</sup> برعکس آن سطح زیر منحنی صفر تا ۱۲ ساعت، ارتباط معنی‌داری با رد عضو پیوندی و یا بروز سمیت کلیوی در بیمار نشان داده است.<sup>(۱۵)</sup> به طور محدودتر، سطح زیر منحنی صفر تا ۴ ساعت نیز با غلظت زمان ۲ ساعت پس از مصرف دارو ( $C_2$ ) ارتباط مستقیم دارد و اندازه‌گیری  $C_2$  می‌تواند نشانگر سطح زیر منحنی صفر تا ۴ ساعت باشد. در حال حاضر اندازه‌گیری  $C_2$  برای پیوند کبد، کلیه و قلب ارزش بالینی دارد. در ۲۵ سال گذشته برخی اطلاعات در مورد سیکلوسپورین-آ به روشنی معلوم گشته است: مقادیر کم سیکلوسپورین-آ احتمال بالایی برای رد عضو پیوندی به صورت حاد ایجاد می‌کند و در رد مزمن عضو پیوندی نیز نقش دارد. زمان  $C_0$  برای تعیین مقدار دارو در بدن، مقیاس دقیقی نیست. بنابراین یک اندازه‌گیری منفرد در زمان  $C_2$  راهی ساده‌تر و دقیق‌تر برای پایش درمانی فارماکوکینتیک سیکلوسپورین-آ می‌باشد.<sup>(۱۵-۱۸)</sup> در کودکان بیمار اگرچه اندازه‌گیری سطح سیکلوسپورین-آ در زمان ۲ ساعت بر زمان قبل از مصرف دارو (trough level) ترجیح دارد و مطالعات گذشته این ارجحیت را نشان داده است،<sup>(۴)</sup> ولی با توجه به تفاوت‌های بین فردی که در کینتیک سیکلوسپورین-آ (جذب متفاوت و کلیرانس متفاوت آن) مشاهده می‌شود، نمی‌توان یک نسخه برای همه جمعیت‌های دنیا به صورت یکسان نوشت و لازم است که در جمعیت‌های مختلف، با توجه به فارماکوکینتیک جمعیت مورد نظر، در این خصوص تصمیم‌گیری شود. مطالعات نشان داده است که افراد علیرغم دریافت یک فراورده دارویی، تفاوت در جذب نشان داده‌اند.<sup>(۱۶)</sup> تفاوت‌های کینتیک بیماران مورد مطالعه در این مطالعه در نمودار شماره ۱ بیانگر تفاوت در میزان جذب و سرعت جذب سیکلوسپورین-آ می‌باشد. این تفاوت‌ها می‌تواند به علت تفاوت در سن، وزن بدن، تجویز

مطالعه حاضر همانطور که مشاهده می‌شود ارتباط بین دوز و زمان ۱/۵ ساعت، خیلی بهتر از ارتباط بین زمان صفر و دوز دارو می‌باشد (نمودار شماره ۴) و این همخوان با یافته‌های دیگران است.<sup>(۲۹)</sup> ارتباط بین دوز و زمان ۲ ساعت در بچه‌ها ضعیف‌تر از بالغین گزارش شده است.<sup>(۳۰)</sup> در یافته‌های مطالعه حاضر غلظت ۲ ساعت با دوز دارو ارتباط دارد، اما تفاوت کمی در ضریب تغییرات (coefficient of variation) برای زمان صفر، ۱/۵ و ۲ ساعت وجود دارد. تعداد نمونه در این مطالعه برای بیان یک نتیجه کلی کافی نیست ولی برای تعیین زمان مناسب در بیماران جوان و کودکان ایرانی کفایت می‌کند.<sup>(۱۷)</sup> از محدودیت‌های این مطالعه، مسائل اخلاقی مربوط به گرفتن نمونه بیشتر از بیماران بود. اگرچه برای مطالعه مورد نظر ترجیح بر داشتن نمونه‌های بیشتر تا پایان ۴ ساعت بود ولی به دلیل مشکلاتی که خونگیری بیشتر، ممکن بود برای بیماران به همراه داشته باشد، به همین تعداد نمونه اکتفا شد.

### نتیجه گیری

به منظور آسایش بیماران پیوندی در سنین پایین، اندازه‌گیری سطح خونی سیکلوسپورین-آ در یک نوبت قابل انجام است. بهترین زمان بر اساس این مطالعه، زمان ۱/۵ ساعت بعد از مصرف دارو است. در مورد کودکانی که وضعیت پایداری ندارند و پاسخ‌های متفاوتی به تکرار آزمایش می‌دهند، می‌توان از سطح زیر منحنی صفر تا ۴ ساعت استفاده کرد.

### تقدیر و تشکر

این مطالعه تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم دارویی رازی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران (طرح شماره ۹۲/م ت) انجام شده است. نویسندگان وظیفه خود می‌دانند که از معاونت محترم پژوهشی در این خصوص صمیمانه تشکر نمایند.

پیوند میزان جذب سیکلوسپورین-آ افزایش می‌یابد. این پدیده بخصوص در ۶ ماهه اول بعد از پیوند اتفاق می‌افتد و بعد از آن، تغییرات ناچیز است.<sup>(۴)</sup>

تغییرات فرمولاسیون سیکلوسپورین-آ به شکل‌های میکرو امولسیون در بهبود جذب تأثیر چشمگیری داشته است.<sup>(۳۳و۳۲)</sup> ممکن است بعضی از بیماران غلظت‌های ثابتی در زمان ۱/۵ یا ۲ ساعت در تکرار آزمایش نشان ندهند که در این صورت می‌توان از غلظت دره (قبل از مصرف دوز بعدی دارو) و سطح زیر منحنی صفر تا ۴ ساعت (Area under the Curve (0-4h) = AUC<sub>(0-4)</sub>) در خصوص ایشان برای تصمیم‌گیری در مورد دوز دارو کمک گرفت. پایش درمانی دارو در مواقعی که نتوان با دادن یک دوز، غلظت مورد نظر را در خون بدست آورد، ضروری به نظر می‌رسد و این پایش به‌خصوص برای بچه‌ها و جوانان بیش‌ترین فایده را دارد زیرا دوزهای مورد نیاز ایشان به اندازه بالغین مطالعه نشده است.

تداخل‌های دارویی (دارو با دارو) در بچه‌ها شایع‌تر است. بهترین روش ارزیابی میزان داروی دریافتی، استفاده از سطح زیر منحنی در یک مطالعه فارماکوکینتیک کامل است. به عنوان مثال دریافت میکوفنلویک اسید در دوزهای بالا، غلظت زمان ۲ ساعت سیکلوسپورین-آ را کاهش می‌دهد. در حالی که مقادیر بالای سیکلوسپورین-آ، باعث غلظت‌های پایین‌تر میکوفنلویک اسید است.<sup>(۲۴)</sup> هیچ نوع تداخلی بین تاکرولیموس و میکوفنلویک اسید وجود ندارد. دوزهای کمتری از میکوفنلویک اسید در مصرف ترکیبی با تاکرولیموس لازم است.<sup>(۲۵)</sup> مصرف همزمان استروئیدها با سیکلوسپورین-آ باعث القای کلیرانس دارو و افزایش تماس بیمار با دارو بعد از پیوند عضو است.<sup>(۲۶)</sup> شاید با افزودن داروی دیگر بتوان سمیت سیکلوسپورین-آ را به حداقل رساند که با اثرات سینرژستی خود اثرات فارماکودینامیکی دوزهای پایین سیکلوسپورین-آ را تقویت کند.<sup>(۲۷و۳۳)</sup> Wong و دیگران نشان دادند که پایش درمانی ۲ ساعت پس از مصرف دارو در پیش بینی رد پیوند و سمیت کلیوی در ۴۴ بیمار پیوند کلیه آسیایی مؤثرتر بوده است.<sup>(۲۸)</sup>

## فهرست منابع

- 1- Akhlaghi F, Trull AK . Distribution of cyclosporin in organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(9):615-37.
- 2- Akagi H, Reynolds A, Hjelm M. Cyclosporin A and its metabolites, distribution in blood and tissues. *J Int Med Res* 1991 Jan-Feb;19(1):1-18.
- 3- Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(8):573-85.
- 4- Cooney GF, Habucky K, Hoppu K. Cyclosporin pharmacokinetics in pediatric transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 1997 ; 32:481-95.
- 5- Pascual M, Swinford RD, Ingelfinger JR, Williams WW, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N. Chronic rejection and chronic cyclosporine toxicity in renal allografts. *Immunology Today* 1998; 19(11): 514-19.
- 6- Hennersdorf F, Wellenhofer E, Musci M, Bocksch W, Spiegelsberger S, Heins S, et al. Aspects of cyclosporine A toxicity in the development of coronary artery disease in transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2002 ; 34:1185-88.
- 7- Rodriguez E, Delucchi MA, Cano F, Valdebenito S, Castillo MC, Villegas R. Comparison of cyclosporine concentrations 2 hours post-dose determined using 3 different methods and trough level in pediatric renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 2005; 37:3354-7.
- 8- Safareik k, Brozmanova H, Bartos V, Jegorov A, Grundmann M. Evaluation and comparison of therapeutic monitoring of whole-blood levels of cyclosporine A and its metabolites in renal transplantation by HPLC and RIA methods. *Clinica Chimica Acta* 2001; 310:165-71.
- 9- Volosov A, Napoli KL, Soldin SJ. Simultaneous simple and fast quantification of three major immunosuppressants by liquid chromatography-tandem mass-spectrometry. *Clin Biochemistry* 2001; 34:285-90.
- 10- Brozmanova H, Grundmann M, Safareik K, Jegorov A. HPLC method for therapeutic drug monitoring of cyclosporine A and its two metabolites in renal transplant patients. *J. of Chromatography B* 2000; 749:93-100.
- 11- Lee YJ, Chung SJ, Shim CK. The potential replacement of HPLC by 125I-RIA for the characterization of cyclosporine A: a bioavailability study after oral administration in healthy human subjects. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2000; 22:183-88.
- 12- Levy GA. C2 monitoring strategy for optimizing cyclosporine immunosuppression from the neural formulation. *BioDrugs* 2001; 15:279-90.
- 13- Jaiswal J, Gupta SK. Neoral monitoring by limited sampling area under the concentration time curve in stable indian renal transplant recipients. *Transplantation proceedings* 2003;35(4):1298-99.
- 14- Citterio F. Evolution of the therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 2004; 36(2 Suppl):420S-25S
- 15- Frauca E, Diaz MC, de la Vega A, Hierro L, Camarena C, Munoz Bartolo B, et al. Cyclosporine monitoring in the early post transplant period in pediatric liver transplant recipients. *Pediatric Transplantation* 2007; 11(5):530-35.
- 16- Hmiel SP, Canter C, Shepherd R, Claxton SL , Nadler M. Limitations of cyclosporine C2 monitoring in pediatric heart transplant recipients. *Pediatric Transplantation* 2007; 11:524-9.
- 17- Einecke G, Schütz M, Mai I, Fritsche L, Giessing M, Glander P, et al. Limitations of C2 monitoring in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1463-70.
- 18- Kalyoncu M, Topaloglu R, Bayrakei U, Bakkaloglu A, Besbas N, Ozaltin F ,et al. Cyclosporine drug monitoring with C0 and C2 concentrations in children with stable renal allograft function. *Pediatric Transplantation* 2006; 10:168-71.
- 19- SaKaeda T, Lijima K, Nozu K, Nakamura T, Moriva Y, Nishikawa M, et al. Prediction of systemic exposure to cyclosporine in Japanese pediatric patients. *J Hum Genet* 2006; 51(11):969-76.
- 20- Irtan S, Saint-Marcoux F, Rousseau A, Zhang D, Leroy V, Marquet P ,et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of cyclosporine in pediatric renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 2007; 29(1): 96-102.
- 21- Whittington PF, Emond JC, Whittington SH, Broelsch CE, Baker AL. Small bowel length and the dose of cyclosporine in children after liver transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322: 733-38.
- 22- Weber LT, Armstrong VW, Shiprova M, Feneberg R, Wiesel M, Mehls O, et al. Cyclosporine A absorption profiles in pediatric renal transplant recipients



predict the risk of acute rejection. *Ther Drug Monitoring* 2004; 26:415-24.

23- Einecke G, Mal I, Diekmann F, Fritsche L, Boehler T, Neumayer H, et al. Optimization neoral therapeutic drug monitoring with cyclosporine trough (C0) and C2 concentrations in stable renal allograft recipients. *Transplantation Proceedings* 2001; 33:3102-103.

24-Grinyó JM, Cruzado JM, Millán O, Caldés A, Sabaté I, Gil-Vernet S, et al. Low- dose cyclosporine with mycophenolate mofetil induces similar calcineurin activity and cytokine inhibition as does standard-dose cyclosporine in stable renal allografts. *Transplantation* 2004; 78:1400-1403.

25- Filler G. Optimization of immunosuppressive drug monitoring in children. *Transplantation Proceedings* 2007; 39(4): 1241-43.

26- Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, Gotti E, Remuzzi G. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil

bioavailability.

27- Ptachcinski RJ, Venkataramanan R, Burckart GJ. Clinical pharmacokinetics of cyclosporine. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11(2):107-32.

28- Wong HS, Morad Z. Neoral C2 monitoring in renal transplant recipients: a single-center experience in Asia. *Transplant Proc* 2003; 35:230-231.

29- Chueh SC, Liao CH, Crano CJ, Lai MK. Feasibility of changing therapeutic cyclosporine monitoring from C0 to C2 in stable renal recipients narrower coefficient of variation with C2 monitoring. *Transplant Proc* 2001; 33:3100-3101.

30- Kavukçu S, Soyly A, Türkmen M, Kasap B, Gümüştekin M, Gülay H. Two hour post-dose cyclosporine-A levels in adolescent renal transplant recipients in the late post transplant period *Pediatr. Nephrology* 2004; 19:667-71.

## Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine-A in Iranian Children with Kidney Transplant

\*M. Motevalian, PhD<sup>I</sup>      H. Otukesh, MD<sup>II</sup>  
R. Hosseini Shamsabadi, MD<sup>II</sup>      M. Chalian, MD<sup>III</sup>

### Abstract

**Background & Aim:** Cyclosporine-A (CsA) is an immunosuppressant with a narrow therapeutic window. Inter-and-inpatient variability in cyclosporine pharmacokinetics necessitates frequent blood level monitoring in transplant patients and total blood cyclosporine concentration used to allow dosage adjustment in transplant patients. The purpose of the present study was, first of all, to develop a precise and suitable method for therapeutic drug monitoring (TDM) of cyclosporine in children with renal transplant and to evaluate CsA blood concentrations in patients in order to find out the best time for sampling Iranian children with kidney transplant for TDM of cyclosporine. This can also help us achieve the best immunosuppressant with the least side effects for renal transplant patients.

**Patients and Method:** In this experimental study, 29 pediatric transplant recipients (16 boys and 13 girls) who had received renal transplant at least six months prior to the study participated. The mean age of the patients was  $14.5 \pm 2.3$  years (ranging from 8 to 20 years), and they all showed stable renal function. The patients were also receiving other drugs such as prednisolone, mycophenolate mofetil, iron and folic acid. The clinical status of the patients was recorded. The CsA blood levels were determined using radioimmunoassay (RIA) 0, 0.5, 1, 1.5 and 2 hours after drug administration. The data analysis was performed using Pearson correlation coefficient.

**Results:** Our results are indicative of good precision and reproducibility of the method. Minimum detection limit of cyclosporine-A was 5 ng/ml and percentage yield was 86-109%. Inter-and-intraday variability for three cyclosporine-A blood concentrations were 8% and 5.8% respectively. The mean blood concentrations 0.5 and 1 hour after drug administration were  $100 \pm 3.0$  and  $515 \pm 19.2$  µg/dl respectively. The mean serum creatinine level was 0.9 (0.1-1.9) mg/dl. There was a high correlation between CsA dose, serum creatinine and  $C_{1.5}$ , while there was no correlation between age, serum creatinine and  $C_{1.5}$  level. Also, there was no correlation between  $C_0$  and any of the above-mentioned parameters. These results show that  $C_{1.5}$  level is the best indicator for TDM of cyclosporine-A in Iranian children and has the best correlation with dose and creatinine level.

**Conclusion:** The developed method is precise, sensitive and suitable for therapeutic drug monitoring of cyclosporine-A. Using single point monitoring can help to improve the cooperation of patients during TDM procedure, and for this purpose  $C_{1.5}$  level seems more accurate than  $C_0$  level in pediatric transplant patients.

**Key Words:** 1) Cyclosporine-A      2) Therapeutic Drug Monitoring (TDM)  
3) Blood Concentration

*This study was financed by the Research Department of Iran University of Medical Sciences.*

**I)** Assistant Professor of Pharmacology. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (\*Corresponding Author)

**II)** Assistant Professor of Pediatric Nephrology. Ali Asghar Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**III)** General Practitioner. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.