

Фармакокинетика рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭРП) при внутривенном, подкожном и внутрибрюшном введении у больных на перитонеальном диализе (ПД)

В.М. Ермоленко, О.Б. Маргиева, Е.В. Шутов, А. Усубалива
Российская медицинская академия последипломного образования,
кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва

Pharmacokinetics of intravenous, subcutaneous and intraperitoneal recombinant human erythropoietin in patients on peritoneal dialysis

V.M. Ermolenko, O.B. Margieva, E.V. Shutov, A. Usubalieva

Ключевые слова: эритропоэтин, фармакокинетика, перитонеальный диализ.

Изучали фармакокинетику рчЭРП, вводимого в дозе 100 Ед/кг интраперитонеально, подкожно и внутривенно 30 стабильным больным, получающим перитонеальный диализ. Внутрибрюшинно рчЭРП вводили в 3 режимах: вместе с диализирующим раствором в объеме 2 л, в осушенную брюшную полость (время экспозиции 8 и 14 часов). Концентрацию ЭРП в образцах сыворотки и диализата определяли с помощью двухкомпонентного твердофазового иммуноферментного анализа. Пробы крови отбирали в течение 48 часов, а перитонеальный эффлюент – при первом сливе. Площадь под фармакологической кривой и биодоступность рчЭРП при внутрибрюшинном введении была выше при экспозиции препарата в осушенной брюшной полости (8 и 14 часов), чем при подкожном введении. Максимальная концентрация ЭПО была достигнута при внутривенном введении и оказалась заметно ниже при внутрибрюшном и подкожном. Период полуэлиминации был наименьшим при внутривенном введении препарата, а при введении внутрибрюшинно в осушенную брюшную полость и подкожно был сравним. Количество ЭПО, удаляемого с перитонеальным эффлюентом, зависело от времени экспозиции препарата в брюшной полости. Таким образом, фармакокинетические параметры, полученные у больных при введении рчЭРП в пустую брюшную полость с длительной экспозицией, позволяют рекомендовать этот путь для применения в клинической практике.

The pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin (Epo) was compared after single dose 100 U/kg intraperitoneal (IP), subcutaneous (SC) and intravenous (IV) administration in 30 noninfected patients on peritoneal dialysis. IP mode was used in 3 regimens: together with 2 liters of dialysate and into dried peritoneum with normal saline 50 ml (dwell time dry was 8 and 14 hours). Blood samples were collected during 48 hours, effluent dialysate from the first postdose exchange was selected to determine Epo recovery. Enzyme immunoassay was used for Epo analysis. Standard pharmacokinetics methods were employed for analysis of the serum Epo concentration. The area under the dosing-requirement curve for IP EPO into a dry peritoneum and bioavailability was larger than for SC administration ($p < 0,05$). IP administration results the higher peak concentration in patients using a 14-hour dry dwell than in patients receiving EPO together with 2 liters and after SC dose, but lower than IV route. After IV administration EPO plasma concentrations half-life was least. The absorption of Epo administered by the IP route improves by extending the time of exposition in peritoneum (% dose recovered in first post-dose dialysate corresponded 76, 25,6 and 11,2 accordingly). In conclusion, the pharmacokinetics of Epo in a dry peritoneum suggests that this route may have potential clinical benefit.

Анемия, основной причиной которой является дефицит эндогенного эритропоэтина, постоянно сопутствует хронической почечной недостаточности (ХПН) и обнаруживается у большинства больных на хроническом гемодиализе.

ПД – альтернативный гемодиализу (ГД) метод лечения больных с терминальной ХПН, и хотя анемия у больных на ПД не столь выражена, как при лечении ГД, что связано с отсутствием заметных кровопотерь и более эффективным удалением ингибиторов эритро-

поэза, большинство больных нуждаются в ее коррекции с применением рчЭРП.

Больным на ПД рчЭРП, как правило, вводят подкожно в дозе в 2 раза меньшей, чем больным на ГД, добиваясь при этом в силу более благоприятного фармакокинетического профиля, сравнимого повышения гематологических показателей [1, 2, 3]. Отрицательными сторонами подкожного введения являются болезненность инъекций и повреждение кожи, способствующее носительству золотистого стафилококка, наиболее часто вызывающего диализный перитонит [4]. Наряду с подкожным введением больным на ПД возможно внутривенное и внутрибрюшинное введение рчЭРП. Нами изучены особенности фармакокинетики рчЭРП при различных путях его введения.

Материалы и методы

В исследование включены 30 стабильных больных, находящихся на ПД в течение 34,6±11,9 мес., 20 женщин и 10 мужчин, средний возраст которых равнялся 55,1±12,4 года. У обследованных больных в течение 3 предшествующих месяцев не было перитонитов, отсутствовали неконтролируемая гипертензия, опухоли и инфекционные осложнения.

За 1 неделю до исследования больным прекращали лечение рчЭРП. Для изучения фармакокинетики рчЭРП применялся препарат фирмы «Янсен Силаг», Швейцария (эпрекс) в дозе 100 Ед/кг. Пробы крови собирали в вакуумные пробирки, не содержащие антикоагулянт, центрифугировали в течение 15 мин при $t = 4^\circ\text{C}$, сыворотку хранили при $t = -70^\circ\text{C}$.

Восьми больным рчЭРП вводили внутривенно в течение 1 минуты, а пробы крови забирали из противоположной руки до введения (0 проба) и затем через 0,5; 1; 9; 13; 24 и 48 часов.

Внутрибрюшинно (25 больных) рчЭРП вводили в 3 режимах:

– восьми больным вместе с ДР в объеме 2 л. Пробы крови брались через 1; 4; 9; 13; 24 и 48 часов, перитонеальный эффлюент получали при первом сливе через 4 часа;

– одиннадцати больным в осушенную брюшную полость (после слива диализата) в перитонеальный катетер с физиологическим раствором в объеме 50 мл. Перитонеальный диализ возобновляли через 8 часов. Пробы крови отбирали через 1; 4; 9; 13; 24 и 48 часов, перитонеальный эффлюент при первом сливе через 12 часов;

– шести больным, находящимся на лечении интермитирующим ночным ПД, в осушенную брюшную полость после диализа. Препарат вводили с 50 мл физиологического раствора. Диализ возобновлялся через 14 часов, перитонеальный эффлюент забирался из первой дренируемой порции.

Подкожно рчЭРП вводили восьми больным в среднюю треть плеча. Пробы крови забирались до введения препарата (0 проба) и затем через 1, 4, 9, 17, 24, 48 часов.

Концентрацию ЭРП в образцах сыворотки определяли с помощью двух-компонентного твердофазового иммуноферментного анализа (Sangi Bio Tech, США). Чувствительность метода составляет 2 мЕ/мл.

Определялись следующие фармакокинетические

параметры: C_{max} – максимальная концентрация препарата в крови; T_{max} – время достижения максимальной концентрации в крови; $T^{1/2}$ – период полуэлиминации; AUC – площадь под фармакологической кривой.

Результаты

Уровень эндогенного ЭРП в сыворотке крови до введения эпрекса колебался от 6 до 18 мЕ/мл. Фармакокинетические параметры рчЭРП при различных способах введения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Фармакокинетика рчЭРП у больных на ПД

Способ введения рчЭРП (100 Ед/кг)	C_{max} (Ед/л)	T_{max} (часы)	$t^{1/2}$ (часы)	AUC (мЕ ч/мл)
Внутривенно	5339 ± 563*	1 ± 0,5*	9,6 ± 4,2	27759 ± 720*
Подкожно	77,7 ± 70,6*	17,0 ± 0,5	14,6 ± 0,3	2394 ± 27*
В/б с диализатом	23,6 ± 10,4*	12,1 ± 5,0	22,5 ± 0,1*	975 ± 50*
В/б без диализата (экспозиция 8 часов)	191,9 ± 53,6**	11,1 ± 4,0	9,8 ± 1,0**	4401 ± 384**
В/б без диализата (экспозиция 14 ч)	176,1 ± 34,7**	13 ± 3,8	16,5 ± 2,8**	5847 ± 127**

* $p < 0,05$ по сравнению с другими путями введения;

** $p < 0,05$ в/б без диализата больше по сравнению с п/к;

* $p < 0,05$ по сравнению с в/б в осушенную брюшную полость (экспозиция 14 ч).

При внутривенном введении концентрация рчЭРП достигла максимума через короткий промежуток времени (через 1 ± 0,5 часа), а площадь под фармакокинетической кривой оказалась наибольшей (27759 ± 720 мЕ ч/мл), однако период полуэлиминации был самым коротким и через сутки, как видно на рис. 1, уровень снижался до исходных значений.

Максимально большим $T^{1/2}$ был при внутрибрюшинном введении вместе с ДР, однако концентрация

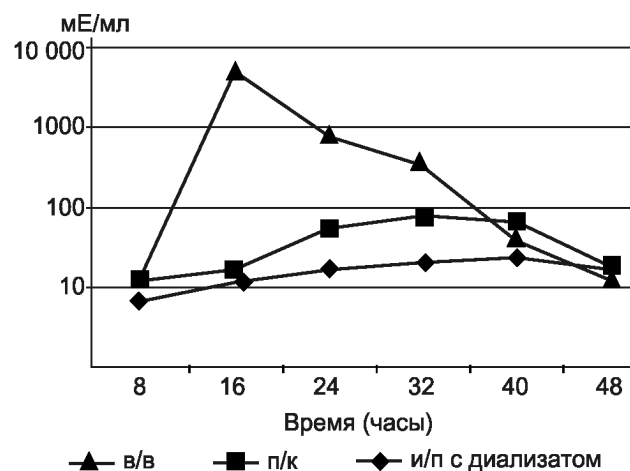


Рис. 1. Изменения концентрации рчЭРП в сыворотке при в/в, п/к и в/б введении

рчЭРП в крови практически мало изменялась, а биодоступность препарата была крайне низкой 3,5%. С перитонеальным эффлюентом удалялось 76% введенной дозы. При подкожном введении биодоступность рчЭРП оказалась в 2 раза выше ($8,6 \pm 1,2\%$).

Более благоприятный фармакокинетический профиль наблюдался при введении рчЭРП в осушенную брюшную полость. На рис. 2 представлены данные о динамике концентрации ЭРП при различной экспозиции препарата в неосушенной и осушенной брюшной полости.

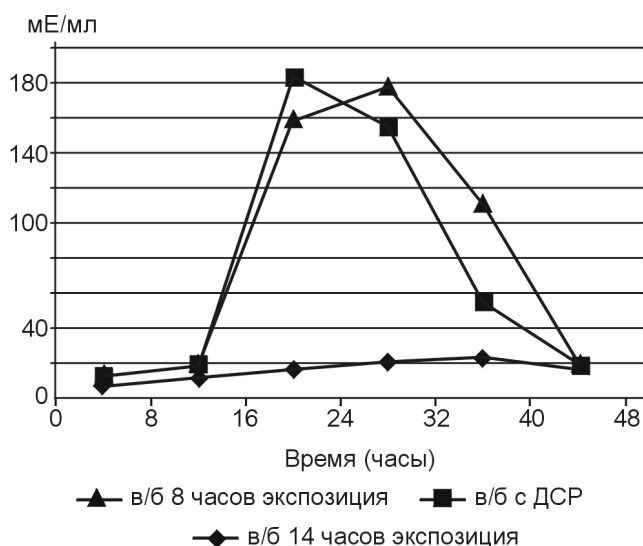


Рис. 2. Изменения концентрации рчЭРП при в/б введении

При внутрибрюшинном введении в осушенную брюшную полость максимальная концентрация (С_{max}) препарата оказалась выше, чем при подкожном более чем в 2 раза. В то же время период полуэлиминации при экспозиции 8 часов был меньше (9,8 против 14,6 часов), а при экспозиции 14 часов продолжительнее (16,5 часов). Биодоступность препарата у больных с 8 и 14 часов экспозицией препарата в осушенной брюшной полости составила соответственно 15,8 и 21,8%, что было значительно выше, чем при подкожном (8,6%). С перитонеальным эффлюентом удалялось 25,6 (экспозиция 8 часов) и 11,2% препарата (экспозиция 14 часов).

Таким образом, у больных, пользующихся ночным интермитирующим ПД, возможно введение рчЭРП внутрибрюшинно.

Обсуждение

Препараты рчЭРП с успехом применяются для лечения анемии у больных с терминальной уреимией. Оптимальным считается подкожное введение препарата, при котором концентрация ЭРП более длительно удерживается в крови на оптимальном уровне [3]. Период полуэлиминации при подкожном введении составляет 11–24 часа [5, 6, 7, 8, 9, 10], а при внутривенном – 2,3–9,4 часа [5, 7, 9, 11]. При внутрибрюшинном введении препарата с ДР также удавалось получить повышение гематокрита, но дозы рчЭРП были значительно большими [12, 13]. При введении препарата в осушенную брюшную полость для получения целевых гематологических показателей дозы

рчЭРП были идентичными подкожным [14].

Полученные данные свидетельствует, что при внутрибрюшинном введении рчЭРП в осушенную брюшную полость фармакокинетический профиль сопоставим с подкожным, причем с увеличением бездиализного времени положительные тенденции нарастают. У больных, возобновляющих перитонеальный диализ через 14 ч., биодоступность препарата оказалась в 2,5 раза выше, чем при подкожном, а период полуэлиминации больше – 16,5 часов против 14,6 часа. Аналогичные данные приводят Taylor C.A. и соавт. [15].

На практике введение рчЭРП в осушенную брюшную полость не применяется, поскольку считается, что введение препарата в осушенную брюшную полость и исключение нескольких сеансов диализной процедуры может снизить адекватность ПД. Эти опасения представляются преувеличенными. Адекватность ПД оценивается по индексу KT/V , где K – клиренс мочевины (л/сут), T – время (7 сут), а V – объем распределения мочевины. Приводим ниже расчеты KT/V при введении рчЭРП в осушенную брюшную полость на ночь (8 часов). При стандартной схеме лечения ПАПД обмена производят 4–5 раз в сутки с ультрафильтрацией 1,5 л. Для упрощения расчетов примем отношение концентрации мочевины в ночном перитонеальном эффлюенте к концентрации в сыворотке крови равным 1. У больного с массой тела 70 кг распределение мочевины происходит в 40 л жидкости и KT/V за неделю при 5 разовом обмене будет равняться ($2 \text{ л} \times 5 + 1,5 \text{ л}$) $\times 1/40 \text{ л} = 11,5/40 = 0,288 \times 7 = 2,01$. Введение рчЭРП 3 раза в неделю исключает соответственно 3 ночных обмена, KT/V за эти дни составит ($2 \text{ л} \times 4 + 1,5 \text{ л}$) $\times 1/40 \text{ л} = 9,5/40 = 0,238 \times 3 = 0,71$. В остальные 4 дня в обычном режиме KT/V составит $0,288 \times 4 = 1,15$, суммарно за неделю $1,15 + 0,71 = 1,86$, что составляет 93% от исходного KT/V . Таким образом, при введении рчЭРП в осушенную брюшную полость с экспозицией 8 часов 3 раза в неделю потеря адекватности составит всего 7%, а при аналогичном расчете 2 раза в неделю всего 5%. У больных, получающих интермитирующий ночной ПД, применение препаратов рчЭРП в осушенную брюшную полость не влияет на адекватность терапии.

Учитывая полученные данные, представляется возможным рекомендовать более широкое применение внутрибрюшного пути введения препаратов рчЭРП, особенно у больных, использующих циклер.

Литература

1. Bommer J, Ritz E, Weinreich T.H. et al. Subcutaneous erythropoietin. Lancet 1988; 1:2: 406.
2. Zimmerman S.W, Johnson C.A. Erythropoietin in peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 1991; 18 (suppl 1): 38–41.
3. Eidemark I, Friedberg M, Ladefoged S. et al. Intravenous versus subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in patients on hemodialysis and CAPD. Nephrol Dial Transplant; 1991; 1:7: 526–529.
4. Selgas R, Castro M.J, Bajo M. et al. Staphylococcus aureus nasal carrier status (SANCS), induced by subcutaneous R-H-erythropoietin. Perit Dial Int 1992; 12(suppl 1): 159.
5. Boelaert J.R, Schurgers M.L, Matthys E.G. et al. Comparative pharmacokinetics of recombinant erythropoietin administration by the intravenous, subcutaneous and intraperitoneal routes in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 1989; 9: 95–98.
6. Hughes R.T, Cotes P.M, Oliver D.O. et al. Correction of anemia of chronic renal failure with erythropoietin: pharmacokinetic studies on hemodialysis and CAPD. Contrib Nephrol 1989; 76: 123–130.
7. Kromer G, Solf A, Ebmer B. et al. Single dose pharmacokinetics

of recombinant human erythropoietin comparing intravenous, subcutaneous and intraperitoneal administration in IPD patients. *Kidney Int* 1990; 37: 311.

8. Macdougall IC, Roberts DE, Neubert P. et al. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1989; 1: 425–427.

9. Stockenhuber F, Loibl U, Gottsauner-Wolf M. et al. Pharmacokinetics and dose response after intravenous and subcutaneous administration of recombinant erythropoietin in patients on regular hemodialysis treatment or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1991; 59: 399–402.

10. Lui SF, Chung WWM, Leung CB. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous and intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1990; 33: 47–51.

11. Kampf D, Kabl A, Passlick J, Pustelnik A, Eckardt KU. Single-dose kinetics of recombinant human erythropoietin after intravenous, subcutaneous and intraperitoneal administration. *Contrib Nephrol* 1989; 76: 106–111.

12. Frenken L, Strujik D, Coppens P. et al. Intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin. *Perit Dial Int* 1992; 12: 378–383.

13. Nasu T, Mitui H, Shinobara Y. et al. Effect of erythropoietin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: Comparison between intravenous and intraperitoneal administration. *Perit Dial Int* 1992; 12: 373–377.

14. Bargman J, Jones J, Petro J. The pharmacokinetics of intraperitoneal erythropoietin administered undiluted or diluted in dialysate. *Perit Dial Int* 1992; 12: 369–372.

15. Taylor CA, Kosorok MR, Zimmerman SW, Johnson CA. Pharmacokinetics of intraperitoneal epoetin alfa in patients on peritoneal dialysis using an 8-hour «dry dwell» dosing technique. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 635–642.

Индивидуализация режима иммуносупрессии при трансплантации почки на основании особенностей течения HCV-инфекции

М.М. Каабак, Т.Ю. Чепрасова, Н.Н. Бабенко

Российский научный центр хирургии Российской академии медицинских наук, Москва

Immunosuppression tailoring based on individual peculiarity of HCV-infection

M.M. Kaabak, T.Yu. Cheprasova, N.N. Babenko

Ключевые слова: вирусный гепатит С, трансплантация почки, иммуносупрессия, отдаленный результат.

Способность хронической HCV-инфекции сопровождаться болезнями клубочков почек, а также вызывать иммунодефицитное состояние, широко описана в литературе.

Нами изучена возможность улучшения прогноза для реципиентов почечных аллотрансплантатов, инфицированных HCV, путем модификации иммуносупрессии с момента трансплантации. У 41 реципиента проанализированы результаты трансплантации почки, эволюция анти-HCV и РНК HCV в крови до начала иммуносупрессии и на протяжении всего послеоперационного периода. Стартовая иммуносупрессия, а также изменение уровня поддерживающей иммуносупрессии проводились на основании особенностей течения HCV-инфекции. При среднем сроке наблюдения 38,8 ± 15 месяцев выживание пациентов составило 95%, выживание трансплантатов – 93%.

Наблюдение за особенностями течения HCV-инфекции у реципиентов почечных аллотрансплантатов позволяет индивидуализировать и минимизировать иммуносупрессию без увеличения риска потери трансплантата.

The capability of HCV infection to induce glomerular damage and to compromise host immunity is well known.

We've investigated the possibility to improve outcome in HCV-infected kidney allograft recipients by immunosuppression tailoring, based on HCV features. Forty one cadaver kidney allograft recipients were followed up during 38,8 ± 15 months. Three-year patient and graft survival rates are 95% and 93%. Graft function, evolution of anti-HCV and HCV-RNA and liver function tests, as well as immunosuppression change are analyzed and discussed.

Evidence-based therapy tailoring leads to save and effective immunosuppression management in kidney transplantation.

Адрес для переписки: 119992, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2, РНЦХ РАМН, отделение трансплантации почки

Телефон: 248-13-44, Каабак Михаил Михайлович

E-mail: kaabak@botmail.com