

# Выбор оптимального режима терапии Циклоспорином у реципиентов аллогенных почек в различные сроки после операции

**М.М. Каабак, В.А. Горяйнов, Л.И. Агуреева, Л.И. Винницкий, Н.Т. Воробьева**  
Отдел трансплантации органов, Лаборатория клинической иммунологии Российского Научного Центра Хирургии РАМН

## A choice of optimal regimen for cyclosporine-therapy in recipients of allogenic kidneys at different periods after the operation

**M.M. Kaabak, V.A. Goriainov, L.I. Agureeva, L.I. Vinnitsky, N.T. Vorobieva**

*Ключевые слова: трансплантация, почка, Сандиммун (циклоспорин), AUC.*

У 54 реципиентов аллогенных почек (28 мужчин и 26 женщин в возрасте 6–49 лет) для оценки адекватности терапии Циклоспорином определяли T-0, T-1, T-3 и вычисляли AUC (area under the curve). Срок наблюдения – 3–3056 дней после операции. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке и корреляционному анализу. Математический анализ показал, что корреляция между дозой Сандиммуна и перечисленными показателями довольно вариабельна ( $r = 0,2878-0,5765$ ). Наибольшая корреляция наблюдалась между T-3, AUC и дозой Сандиммуна. Следовательно: именно на эти параметры следует ориентироваться при коррекции дозы Сандиммуна.

To evaluate an adequacy of Cyclosporine-therapy in 54 recipients of allogenic kidneys (28 males and 26 females aged 6–49 years) were examined T-0, T-1, T-3 with AUC (area under the curve) calculation. All the patients were from 3 to 3056 days after the operation. All received data were exposed to statistic analysis with determination of a correlation degree. A mathematic analysis revealed that a correlation between CyA-dose and these parameters is very various ( $r = 0.2878-0.5765$ ). CyA-dose most closely correlated with T-3 and AUC ( $r = 0.5554-0.5765$ ). Therefore, for correcting CyA-dose we should be oriented on T-3 and AUC.

Циклоспорин А (ЦиА) является ключевым компонентом иммунодепрессии, используемой для профилактики отторжения трансплантата [1]. В течение двух последних десятилетий он способствовал улучшению результатов аллотрансплантации почек, печени, сердца и поджелудочной железы в клинике [2, 3, 4, 5]. Вместе с тем, его внедрение создало и ряд проблем для клиницистов-трансплантологов, ибо ЦиА, являясь эффективным иммунодепрессантом, обладает также целым рядом побочных действий, некоторые из которых могут быть фатальными для больного.

Принимая во внимание тот факт, что при одинаковой дозировке клинические реакции и концентрации ЦиА в крови у разных больных могут существенно различаться, большие усилия были направлены на то, чтобы индивидуализировать режим его применения, обеспечивая таким образом, с одной стороны, стойкую профилактику отторжения, а с другой стороны, минимизацию возможных токсических эффектов.

Современные методы мониторинга включают измерение так называемого «истинного» содержания ЦиА в цельной крови, то есть определения его уровня в крови непосредственно перед приемом очередной дозы препарата [8]. Однако, как было недавно заме-

чено, возможности мониторинга иммуносупрессии при этом все же ограничены. В частности, отторжение может возникать при адекватном уровне ЦиА в крови и, наоборот, токсическое воздействие препарата может проявляться при низком содержании его в крови (Kahan и соавт. [1]). В качестве подхода, более информативного в этом отношении, рассматривается определение площади под кривой (area under the curve, или AUC), рассчитываемой для каждого индивидуального фармакокинетического профиля [9]. Однако, хотя AUC и является надежным показателем содержания CyA в организме, этот метод не нашел широкого применения в связи с тем, что он довольно дорог, требует много времени и сопряжен с дискомфортом, особенно для амбулаторных больных. Для его упрощения и удешевления предложено несколько способов расчета AUC по ограниченному числу определений концентрации ЦиА в разные сроки после приема препарата. В настоящее время наибольшее распространение получила формула вычисления AUC по трем точкам – показателям концентрации ЦиА крови во временные периоды: T-0 (перед приемом препарата), T-1 (через 1 час после приема) и T-3 (через 3 часа после приема).

*Адрес для переписки: 119992, г. Москва, Абрикосовский переулок, д.2 РНЦХ, РАМН отделение трансплантации почки  
Телефон: 248-13-14; e-mail: gautier@mail.med.ru*

Однако до сих пор в доступной нам литературе мы не встретили работ, в которых бы была изучена корреляция между дозой ЦиА (мг/кг), его концентрациями в крови в Т-0 (нг/мл), Т-1 (нг/мл) и Т-3 (нг/мл), а также АUC (нг/мл/час). В связи с этим нами предпринята настоящая работа, цель которой установить, имеется ли корреляционная зависимость между вышеуказанными величинами и попытаться выяснить, какой из вышеперечисленных параметров теснее всего коррелирует с дозой ЦиА.

**Материалы и методы**

В основу настоящей работы положено наблюдение над 54 реципиентами аллогенных почек, из которых мужчин было 28, женщин 26. Возраст больных находился в диапазоне от 6 до 49 лет и в среднем был равен  $16,55 \pm 10,2$ . Распределение больных по возрасту представлено на рис. 1. Как видно из представленной гистограммы, подавляющее большинство больных, а именно 46 из 54 (85,2%) были не старше 20 лет.

Срок после пересадки почки колебался от 3 до 3056 дней и в среднем составлял  $1354 \pm 356$  дн. Причины

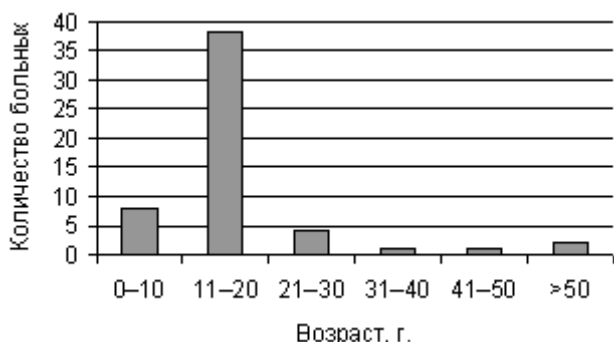


Рис. 1. Число больных в различных возрастных группах

почечной недостаточности, которая привела к необходимости трансплантации почки, представлены в табл. 1.

Всего у указанных 54 больных было выполнено 163 исследования концентрации ЦиА в крови. Количество

Таблица 1

**Распределение обследованных реципиентов по характеру основного заболевания**

Диагноз основного заболевания, явившегося причиной терминальной хронической почечной недостаточности	Обследованные реципиенты (абсолютное количество)	% от общего числа обследованных реципиентов
Хр. гломерулонефрит	16	29,63%
Гипоплазия почек	11	20,37%
Дисплазия почек	6	11,11%
Поликистоз почек	5	7,25%
Гидронефроз	1	1,85%
Синдром Альпорта	4	7,4%
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	7	12,96%
Гемолитико-уремический синдром	1	1,85%
Фокальный сегментарный гломерулосклероз	2	3,7%
Оксалоз	1	1,85%
<i>Итого</i>	54	100%

определений у одного больного колебалось от 1 до 16 и в среднем составляло  $3 \pm 4$ . При этом под одним определением мы понимали трехкратное исследование уровня ЦиА в крови у одного и того же больного – в точки Т-0, Т-1 и Т-3. Содержание препарата в крови оценивали радиоиммунным методом. АUC вычислялась по формуле, предложенной Gaspari F и соавт. в 1997 году [11].

Корреляционный анализ и статистическая обработка данных проводились с использованием компьютерной программы «STATISTICA», разработанной одним из авторов.

**Результаты**

Все полученные результаты были подвергнуты математической обработке с вычислением коэффициента корреляции (r). Поскольку в первую очередь нас интересовала корреляция между каждым из исследованных показателей (ЦиА крови в точках Т-0, Т-1, Т-3, АUC) и дозой ЦиА, то сначала был выполнен парный анализ связи каждого из них с дозой препарата. Суммарные результаты математического анализа представлены в табл. 2.

На представленной таблице видно, что наиболее низ-

Таблица 2

**Связь между дозой ЦиА и показателями АUC, а также концентрации препарата в крови, взятой во временные периоды Т-0, Т-1 и Т-3 (результаты корреляционного анализа)**

Показатель	Доза ЦиА мг/кг	Т-0 нг/мл	Т-1 мг/мл	Т-3 нг/мл	АUC нг/мл/ч
Доза мг/кг	1,000 n = 163	0,4091 n = 163	0,2878 n = 163	0,5554 n = 163	0,5765 n = 163
Т-0 нг/мл	0,4091 n = 163	1,000 n = 163	0,3347 n = 163	0,5757 n = 163	0,7233 n = 163
Т-1 мг/мл	0,2878 n = 163	0,3347 n = 163	1,000 n = 163	0,2702 n = 163	0,5704 n = 163
Т-3 нг/мл	0,5554 n = 163	0,5757 n = 163	0,2702 n = 163	1,000 n = 163	0,9301 n = 163
АUC нг/мл/ч	0,5765 n = 163	0,7233 n = 163	0,5704 n = 163	0,9301 n = 163	1,000 n = 163

кий коэффициент корреляции наблюдается в тех парах, где одной из составляющих является Т-1. Особенно низок коэффициент корреляции между Т-1 и дозой ЦиА (рис. 2). Следовательно, можно утверждать, что Т-1 менее всего отражает истинное содержание препарата в крови.

Дальнейший анализ результатов математической обработки показывает, что теснее доза ЦиА коррелирует с его концентрацией в крови в точке Т-0. Об этом свидетельствуют как характер графического построения (рис. 3), так и более высокий коэффициент корреляции ( $r = 0,4091$ ). Корреляция между дозой ЦиА и Т-3 носит еще более выраженный характер, на что указывают еще более высокая величина коэффициента корреляции ( $r = 0,5554$ ) и характер графического построения (рис. 4).

И, наконец, наиболее тесная корреляция отмечена между дозой ЦиА и АUC, о чем достаточно убедительно свидетельствуют и коэффициент корреляции ( $r = 0,5765$ ), и характер графического построения (рис. 5).

Следовательно, при принятии решения об изменении дозы ЦиА следует прежде всего ориентироваться на АUC, в меньшей степени на Т-0 и Т-3 и совсем не брать

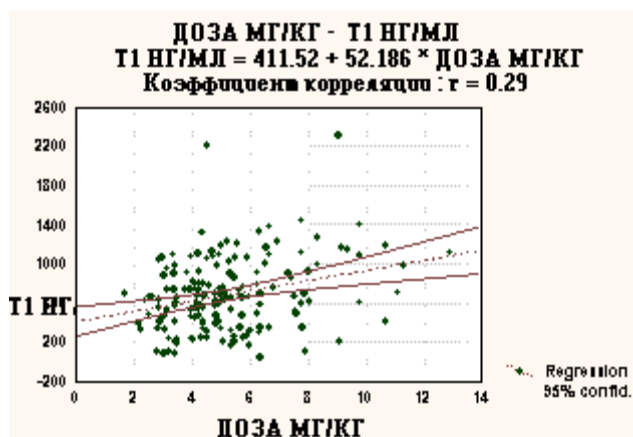


Рис. 2. Корреляция между дозой ЦиА и его концентрацией в крови, взятой через один час после приема препарата

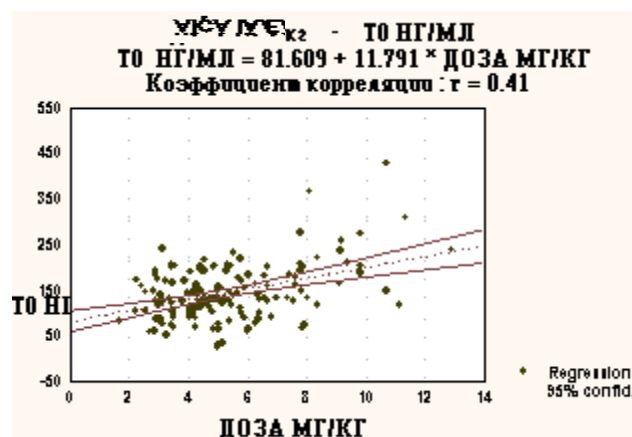


Рис. 3. Корреляция между дозой ЦиА и его концентрацией в пробе крови, взятой непосредственно перед очередным приемом препарата

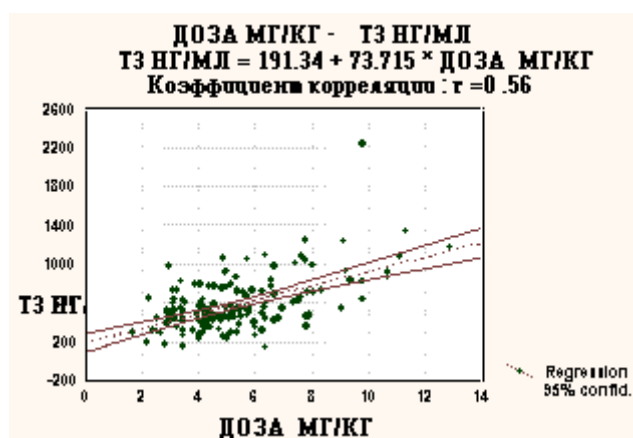


Рис. 4. Корреляция между дозой ЦиА и его концентрацией в пробе крови, взятой через 3 часа после приема препарата

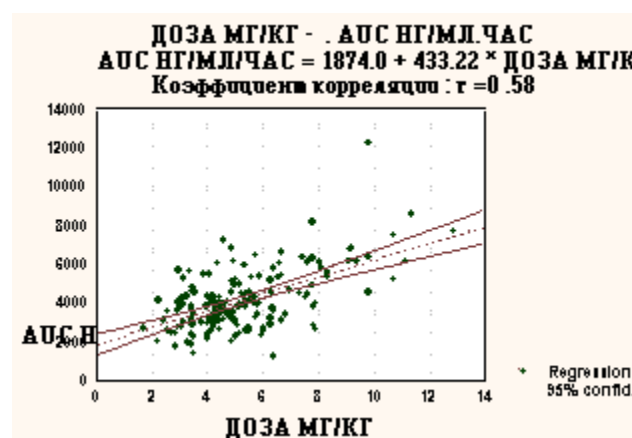


Рис. 5. Корреляция между дозой ЦиА и площадью под кривой (AUC), вычисленной по Gaspari F [11]

в расчет величину T-1.

Не меньший интерес, с нашей точки зрения, представляет корреляционный анализ между производными величинами, используемыми при расчете AUC (T-0, T-1 и T-3). Целью этого конкретного анализа было определить, какая из трех составляющих наиболее тесно коррелирует с конечным результатом, то есть с AUC. Из табл. 2, а также из приведенных графиков видно, что теснее всего с AUC коррелирует T-3 ( $r = 0,9031$ , рис. 6.), в меньшей степени T-0 ( $r = 0,7233$ , рис. 7.) и еще слабее T-1 ( $r = 0,5704$ , рис. 8.). Вывод о том, что T-1 является наименее надежным ориентиром при коррекции дозы ЦиА, напрашивается также и из данных приведенного внутреннего межвеличинного анализа.

### Обсуждение

Представленные данные показали, что определения концентрации ЦиА в крови непосредственно перед очередным приемом препарата (T-0) недостаточно для адекватной коррекции его дозы ЦиА и надежного предупреждения токсических эффектов. Комплексное определение T-0, T-1 и T-3 с вычислением AUC дают больше возможностей управления ЦиА-терапией. Измерение площади под кривой (AUC) является альтернативой определению «истинного» содержания ЦиА,

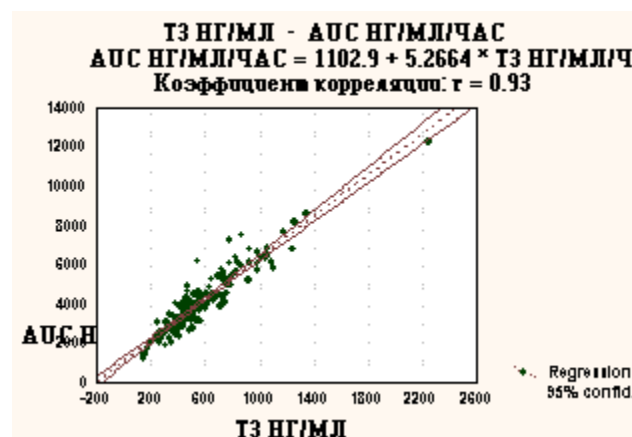


Рис. 6. Корреляция между концентрацией ЦиА в пробе крови, взятой через 3 часа после приема препарата, и площадью под кривой (AUC), вычисленной по Gaspari F. [11]

которое выполняется непосредственно перед очередным приемом препарата, или через 12 часов после его предыдущего приема [9,10].

Проведенный нами корреляционный анализ 5 параметров (доза ЦиА, T-0, T-1, T-3 и AUC) показал, что

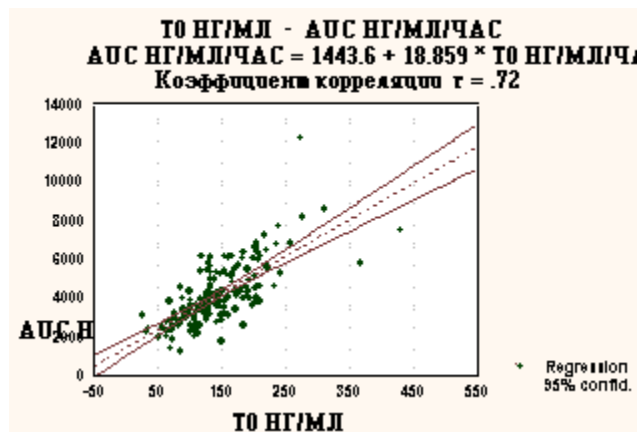


Рис. 7. Корреляция между концентрацией ЦиА в пробе крови, взятой непосредственно перед очередным приемом препарата, и площадью под кривой (AUC), вычисленной по Gaspari F [11]

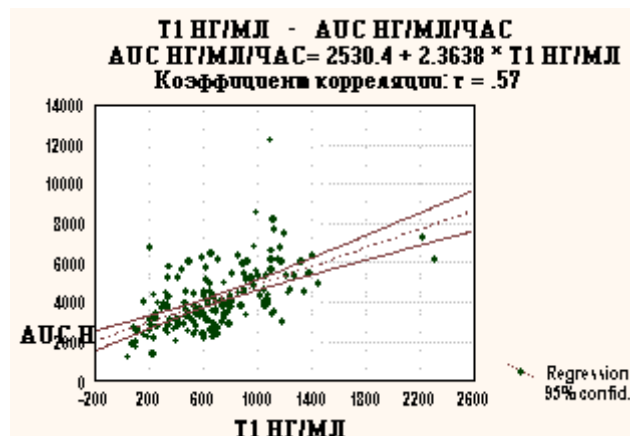


Рис. 8. Корреляция между концентрацией ЦиА в пробе крови, взятой через 1 час после приема препарата, и площадью под кривой (AUC), вычисленной по Gaspari F [11]

корреляция между дозой препарата, концентрациями его в крови через 0, 1, 3 часа после приема и вычисленной площадью под кривой весьма вариабельна, так что разброс величины коэффициента корреляции составляет от 0,2878 до 0,9031.

Обращает на себя внимание тот факт, что практически отсутствует корреляция между дозой препарата и его уровнем в крови в точке T-1. Очень слабо коррелирует этот параметр и с величиной AUC. Если проследить весь ряд определений T-1, то бросается в глаза наибольший разброс его величин, чего не скажешь о других параметрах.

Причина этого, на наш взгляд, заключается в следующем. ЦиА принимают после еды. Характер принимаемой пищи может быть совершенно различным в количественном и качественном отношении, что, несомненно, оказывает влияние на всасываемость препарата в течение ближайшего часа после его приема. Через 3 часа после приема ЦиА его фармакокинетика в меньшей степени зависит от характера пищи и, следовательно, в это время его содержание в крови более стабильно. Об этом же свидетельствует слабая корреляция между T-1 и остальными производными величинами.

Таким образом, можно сделать заключение, что T-1 не является величиной, на которую стоило бы ориентироваться при корректировке дозы ЦиА.

Улучшение мониторинга реципиентов аллогенных почек с использованием предлагаемого подхода может способствовать потенцированию иммунодепрессивного эффекта ЦиА и минимизации риска побочных эффектов, что несомненно имеет важное значение для продления жизни больных и аллотрансплантированных почек [10].

Проводя коррекцию доз циклоспорина на основании вышеописанной методики, мы не наблюдали практически ни у одного из наших больных признаков циклоспориновой токсичности.

### Выводы

1. У реципиентов аллогенных почек определение концентрации Циклоспорина в крови непосредственно перед, а также через 1 и 3 часа после приема препарата (в точках T-0, T-1 и T-3) с последующим вычислением площади под кривой (AUC) является необходимым ус-

ловием мониторинга ЦиА-терапии. Принимая во внимание наиболее тесную корреляцию между T3, AUC и дозой ЦиА, в процессе терапии можно ограничиться лишь определением T3, поскольку T0 и T1 слабее коррелируют с остальными параметрами.

2. Математический анализ показал, что корреляция всех вышеперечисленных параметров с дозой ЦиА довольно различна: от слабой ( $r = 0,2878$ ) до умеренной (0,5765). Между дозой ЦиА и его концентрацией в точке T-1 корреляция практически отсутствует ( $r = 0,2878$ ).

3. При коррекции дозы ЦиА следует ориентироваться, в первую очередь, на AUC и T-3, поскольку эти параметры наиболее тесно коррелируют с дозой препарата ( $r = 0,554 - 0,5765$ ).

### Литература

1. Kaban B.D. Cyclosporine. N. Engl. J. Med., 1989, 321, 1725–1738.
2. The Canadian Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation: Analysis at three years. N. Engl. J. Med., 1986, 314, 1219–1225.
3. Starzl T.E., Klintmalm G.B.D., Porter K.A. et al. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. N. Engl. J. Med., 1981, 305, 266–269.
4. Macoviak J.A., Oyer P.E., Stinson E.B. et al. Four-year experience with cyclosporine for heart and heart-lung transplantation. Transplant. Proc., 1985, 17 (suppl 2): 1985, 97–101.
5. Traeger J., Dubernard J., Pozza G. Influence of immunosuppressive therapy on the endocrine function of segmental pancreatic allografts. Transplant. Proc., 1983, 15, 1326–1329.
6. Myers B.D. Cyclosporine nephrotoxicity. Kidney Int., 1986, 30, 964–974.
7. Klintmalm G.B.D., Saue J., Ringden O. et al. Cyclosporine plasma levels in renal transplant patients: Association with renal toxicity and allograft rejection. Transplantation, 1985, 39, 132–137.
8. Lindholm A., Kaban B.D. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. Clin. Pharmacol. Ther., 1993, 54, 205–218.
9. Grevel J., Welsh M.S., Kaban B.D. Cyclosporine monitoring in renal transplantation: Area under the curve is superior to trough level monitoring. Ther. Drug Monit., 1989, 11, 246–248.
10. Gaspari F., Ruggenti P., Torre L. et al. Failure to predict cyclosporine area under the curve using a limited sampling strategy. Kidney Int., 1993, 44, 436–439.
11. Gaspari F., Anedda M.F., Signorini O. et al. Prediction of cyclosporine area under the curve using a three-point sampling strategy after Neoral administration. J. Amer. Soc. Nephrol., 1997, 8, 4, 647–652.