

# К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами циклоспорина в поздние сроки после аллотрансплантации почки

**Е.С. Столяревич, А.В. Суханов, А.Р. Багдасарян, Ф.С. Баранова,  
Л.К. Попова, Н.Д. Федорова, Н.А. Томилина**  
НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава РФ, Москва

## An approach to optimization of monitoring of CyA therapy in long term kidney transplant recipients

**E.S. Stoliarevich, A.V. Sukhanov, A.R. Bagdasaryan, F.S. Baranova,  
L.K. Popova, N.D. Fiodorova, N.A. Tomilina**

*Ключевые слова: трансплантация почки, фармакокинетика циклоспорина А, острое отторжение трансплантата, циклоспориновая нефротоксичность.*

Циклоспорин А (СуА) является на сегодняшний день одним из основных компонентов иммуносупрессивной терапии после аллотрансплантации почки (АТП). Поскольку циклоспорин является препаратом «критической дозы», при его использовании требуется постоянный мониторинг концентрации препарата в крови. Однако традиционная схема мониторинга с определением концентрации СуА натощак (до приема,  $C_0$ ) не всегда адекватно отражает экспозицию препарата в организме. Целью данного исследования было сравнить эффективность различных схем мониторинга терапии СуА, выяснить значение основных фармакокинетических параметров для предупреждения поздних кризов отторжения и СуА-нефротоксичности и определить оптимальные значения этих показателей в поздние сроки после АТП. Было выполнено 123 фармакокинетических исследования у 83 пациентов в поздние сроки после аллотрансплантации почки. В зависимости от клинико-функционального состояния трансплантата все пациенты были разделены на 4 группы. При сравнении фармакокинетических параметров в этих группах выяснилось, что, несмотря на отсутствие различий в уровне  $C_0$ , показатели АUC,  $C_{max}$  и  $C_2$  при кризе отторжения оказались значимо ниже, а при СуА-нефротоксичности – выше, чем при стабильной функции трансплантата. Частота этих осложнений оказалась минимальной при значениях АUC от 3000 до 4000 нг/мл/ч. Из всех определяемых точек фармакокинетической кривой наиболее тесная корреляция с АUC была получена для  $C_3$  ( $r^2 = 0,68$ ) и  $C_2$  ( $r^2 = 0,65$ ). Однако точность оценки экспозиции СуА еще более возрастала при расчете АUC по формуле с использованием  $C_0$ ,  $C_1$  и  $C_3$  ( $r^2 = 0,89$ ).

The Cyclosporine-based therapy is the most used immunosuppression in kidney transplantation. The efficacy of cyclosporine therapy has been improved by monitoring drug concentration. But routine trough level which is still widely used to guide dose adjustment correlates poorly with the total drug exposure and with clinical events in patients after kidney transplantation. The aim of the study was to compare two different schemes of CyA-monitoring ( $C_0$ ,  $C_2$  and  $C_0 + C_1 + C_3$ ), to correlate cyclosporine pharmacokinetics and both kidney graft function and pathology in long-term kidney transplant recipients. 123 CsA pharmacokinetic studies were performed in 83 recipients. The patients were divided into 4 groups: 1 – stable graft function ( $n = 28$ ); 2 – chronic allograft nephropathy or glomerulonephritis ( $n = 25$ ); 3 – late acute rejection ( $n = 12$ ); 4 – chronic CsA nephrotoxicity ( $n = 18$ ). The patients of all groups had approximately the same  $C_0$  level, but CsA exposure estimated from AUC and  $C_2$  single-point sample proved to be significantly different in the groups with late acute rejection and chronic CsA nephrotoxicity compared to patients with stable graft function. AUC measurement using a limited sample strategy (LSS) (0, 1 and 3 hours postdose) has been shown to be an accurate method of estimating AUC. From the single time point measurement the best correlation with AUC was found for  $C_3$  ( $r^2 = 0,68$ ) and  $C_2$  ( $r^2 = 0,65$ ).

Использование циклоспорина А (СуА) в трансплантологии привело к значительному улучшению результатов аллотрансплантации почки (АТП). С другой стороны, вопрос об оптимальных режимах дозирова-

*Адрес: 123182, г. Москва, Пехотная ул., д. 3, корп. 3, ГКБ № 52, отделение нефрологии  
Телефон: 196-19-73. Столяревич Екатерина Сергеевна  
E-mail: natomil@online.ru*

ния этого препарата до сих пор остается предметом дискуссии. Будучи так называемым препаратом «критичной дозы», циклоспорин обладает достаточно узким терапевтическим окном. Известно, что недостаточная дозировка СуА повышает риск отторжения, передозировка ведет к развитию циклоспориновой нефротоксичности (СуА-НТ) [3, 31]. С другой стороны, стабильная и оптимальная концентрация препарата в крови является важнейшим условием длительной стабильной функции трансплантата. Именно поэтому в литературе последних лет большое внимание уделяется пересмотру методик мониторинга терапии этим препаратом [4, 7, 13, 17, 21, 24, 25, 26, 35, 37, 38, 39].

Показателем, объективно отражающим экспозицию препарата, является площадь под кривой концентрация-время, AUC. Однако мониторинг концентрации препарата по этому показателю невозможно в связи с крайней трудоемкостью и дороговизной этого исследования. Традиционно для определения оптимальной дозы СуА используется мониторинг, основанный на определении уровня препарата в крови через 12 часов после его последнего приема ( $C_0$ ). Однако в последнее время правомерность такого подхода подвергается сомнению. Поводом для этого послужили исследования, проведенные на пациентах в ранние сроки после АТП, получавших Сандиммун-неорал, которые показали, что у пациентов при остром отторжении и при практически одинаковых значениях  $C_0$  экспозиция СуА, оцененная по профилю абсорбции ( $AUC_{0-4}$ ), была более низкой, чем у больных со стабильной удовлетворительной функцией РАТ [6, 13, 22, 23]. Другими авторами было показано значительное снижение частоты и тяжести ранних кризов отторжения при мониторинговании терапии СуА по концентрации препарата через 2 часа после приема ( $C_2$ ) по сравнению с таковыми в группе пациентов, у которых определялась только концентрация препарата натощак [5, 21, 29]. Таким образом, недостаточная информативность мониторинга по  $C_0$  в ранние сроки после АТП не вызывает сомнений. В качестве альтернативы рассматривается целый ряд методик с определением как одной, так и нескольких точек фармакокинетической кривой [2, 4, 10, 13, 17, 25, 26, 35, 36, 38, 39]. На сегодняшний день большинство исследователей отдаст предпочтение определению  $C_2$  как показателю, наиболее тесно коррелирующему с AUC [4, 5, 8, 10, 21, 22, 29]. Было показано также, что именно ко второму часу после приема СуА ингибция кальцийнейрина и IL-2 достигают максимальных значений, что дает основание рассматривать мониторинг по  $C_2$  как наиболее точно отражающий эффективность иммуносупрессии [16, 30].

Что же касается поздних сроков после АТП, то хотя все авторы сходятся во мнении о преимуществах мониторинга иммуносупрессии СуА по  $C_2$  по сравнению с определением  $C_0$  и в этом периоде, в частности, для эффективной профилактики не только поздних кризов отторжения, но и хронической циклоспориновой нефротоксичности, данные об оптимальных значениях обсуждаемых фармакокинетических параметров весьма неоднозначны. В то время как, по мнению Belitsky и соавт., показатели  $C_2$  по истечении 6 месяцев после АТП должны находиться в диапазоне от 800 до 1050 нг/мл [5, 8], ряд других авторов полагает

достаточным уровень  $C_2$  не ниже 600 нг/мл [14, 15, 36]. Помимо этого некоторые исследователи отдают предпочтение другим схемам мониторинга терапии СуА, в частности определению нескольких точек фармакокинетической кривой с последующим вычислением AUC по формуле [2, 17, 18, 25, 29, 36, 37, 38, 39]. Целью настоящей работы было сравнить эффективность различных схем мониторинга терапии СуА, выяснить значение определения различных фармакокинетических параметров для предупреждения поздних кризов отторжения и СуА-нефротоксичности и определить оптимальные значения фармакокинетических показателей в поздние сроки после АТП.

## Материалы и методы

Проведено 123 фармакокинетических исследования у 83 реципиентов на поздних сроках после АТП (более 6 месяцев). 56 пациентов получали Сандиммун-неорал, 46 – Консупрен, 18 – Панимун-биорал и 3 человека – Веро-циклоспорин. Длительность приема любого препарата к моменту исследования составляла не менее 2 недель. Доза препарата находилась в диапазоне от 1,8 до 7,4 мг/кг/сут (в среднем  $3,9 \pm 1,5$  мг/кг/сут), что обеспечивало концентрацию СуА натощак в пределах терапевтического окна (100–200 нг/мл). Срок после АТП колебался от 6 до 146 месяцев и составлял в среднем  $33,8 \pm 28,7$  месяцев.

Функцию трансплантата оценивали как удовлетворительную, если концентрация креатинина плазмы не превышала 0,13 ммоль/л, и стабильную, если этот уровень сохранялся в течение не менее 1 месяца. Дисфункцию констатировали при повышении уровня креатинина выше 0,15 ммоль/л.

В 89% случаев (49 из 55) причина дисфункции была верифицирована морфологически. Диагноз острого отторжения трансплантата и хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) ставился в соответствии с критериями Banff-классификации [33].

Хроническая циклоспориновая нефротоксичность диагностировалась по присутствию СуА-ассоциированной артериолопатии, для чего определялось количество артериол с нодулярным периферическим гиалинозом [27, 28]. Все случаи острого отторжения и СуА-нефротоксичности были верифицированы морфологически.

На момент проведения исследования функция трансплантата была стабильной и удовлетворительной у 28 реципиентов (34%): у 12 реципиентов (14% случаев) имелось острое отторжение трансплантата, у 18 (23%) – хроническая СуА-нефротоксичность и у 25 (30%) – ХТН либо гломерулонефрит без признаков острого отторжения и артериологиалиноза.

Во всех 123 случаях было выполнено полное фармакокинетическое исследование, с определением концентрации СуА (до приема, через 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 и 10 часов после приема СуА) специфическим РИА-методом (CycloTrac SR, DiaSorin). При этом анализировались как AUC, так и следующие показатели:

$C_0$  – концентрация СуА через 12 часов после приема препарата;

$C_2$  – концентрация СуА через 2 часа после приема препарата;

$C_{max}$  – максимальная концентрация СуА;

Таблица 1

**Основные фармакокинетические параметры препаратов циклоспорина при различном функционально-морфологическом состоянии трансплантата**

	Группы	C <sub>0</sub>	C <sub>2h</sub>	C <sub>2</sub>	AUC
1	Стабильная функция (n = 28)	132,0 (114,5;175,5,0) <sup>#</sup>	831,0 (675,0;1163,0)	619,0 (359,5;941,0)	4326,5 (2926,0;5173,1)
2	ХТН/ГН (n = 25)	117,5 (103,8;142,0)	837,0 (710,8;998)	758,0 (366,3;885,0)	3982,1 (3511,9;4519,8)
3	Криз (n = 12)	102,0 (71,2;127,3)	292,0* (1402,0;634,0)	177,0*** (115,5;667,0)	1695,9** (1240,4;3001,8)
4	СуА-токсичность (n = 18)	139,0 (123,3;176,7)	934 (727,0;1638,0)	885,5 (643,0;1254,0)	4894,8* (4001,5;6036,3)

<sup>#</sup> – медиана и интерквартильный размах (здесь и далее в таблицах).

\* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,01$  – в сравнении со всеми остальными состояниями трансплантата.

T<sub>max</sub> – время достижения максимальной концентрации СуА;

AUC – площадь под кривой «концентрация-время»;

AP – профиль абсорбции (площадь под кривой «концентрация-время» в течение первых 4 часов после приема препарата).

Расчет AUC производился по правилу трапеции либо по формулам:

$$AUC (C_0 + C_1 + C_3) = 5,189 \cdot C_0 + 1,267 \cdot C_1 + 4,15 \cdot C_3 + 135,1 [17]$$

и

$$AUC (C_0 + C_2) = 990 + 10,74 \cdot C_0 + 2,88 \cdot C_2 [14].$$

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее  $\pm$  среднее квадратичное отклонение ( $C \pm \sigma$ ). Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. При оценке различий средних для признаков с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента; для признаков, распределение которых отклоняется от нормального, – критерии Манна–Уитни и Краскела–Уолиса. Результаты считались статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ SPSS и STATISTICA.

### Результаты исследования

#### Исследование фармакокинетических параметров при различных функциональных состояниях трансплантата

На первом этапе у 83 больных было проведено исследование основных фармакокинетических параметров в зависимости от функционального состояния трансплантата. Все они получали один и тот же препарат СуА в течение трех и более месяцев до исследования.

Средние фармакокинетические показатели при различном функционально-морфологическом состоянии трансплантата представлены в табл. 1 и на рис. 1 и 2.

Из таблицы видно, что важнейшие фармакокинетические параметры у больных со стабильной удовлетворительной функцией и пациентов с ХТН либо ГН, то есть не имевших морфологических признаков отторжения и СуА-нефротоксичности, оказались практически одинаковыми.

Значения C<sub>0</sub> во всех четырех сравниваемых группах практически не различались. В то же время уровень AUC при кризе отторжения оказался значимо ниже, а при СуА-нефротоксичности – значимо выше, чем при ХТН/

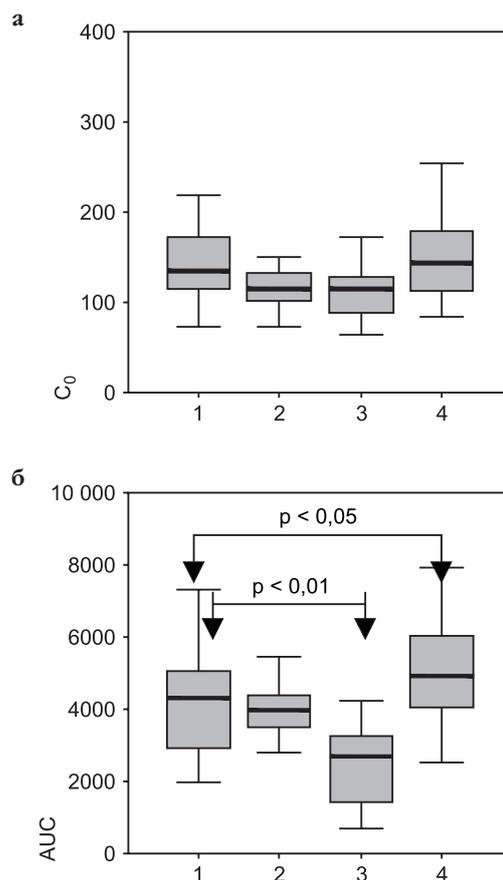


Рис. 1. Значения C<sub>0</sub> (а) и AUC (б) при различных состояниях трансплантата

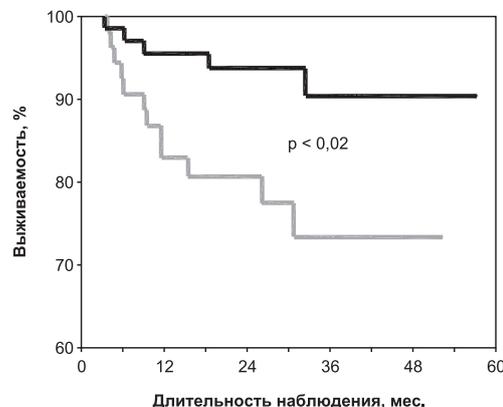


Рис. 2. Значения концентрации СуА через 2 часа после приема препарата при различных состояниях трансплантата

ГН (рис. 1). Точно так же концентрация циклоспорина через 2 часа после приема препарата была снижена при кризе отторжения и повышена при СуА-нефротоксичности (рис. 2).

### Определение оптимальных значений AUC

Далее мы изучили частоту возникновения кризов отторжения и СуА-нефротоксичности при различных значениях AUC. Выяснилось, что при величине AUC < 3000 нг/мл/ч у 9 из 24 больных имел место поздний криз отторжения. С другой стороны, при AUC более 4000 нг/мл/ч возрастала частота СуА-нефротоксичности (у 15 из 41 пациента). Таким образом, оптимальным представляется уровень от 3000 до 4000 нг/мл/ч, при котором стабильная функция отмечалась у подавляющего числа пациентов (рис. 3).

### Значение пиковой концентрации

При более подробном анализе выяснилось, что среди пациентов, имеющих AUC < 3000, можно выделить 2 подгруппы, различающиеся по форме фармакокинетической кривой (рис. 4). Для оценки формы кривой мы анализировали соотношение пиковой и «нулевой» концентраций ( $C_{max}/C_0$ ). В тех случаях, когда этот показатель не превышал 4, форма кривой оценивалась как «плоская».

В 1 подгруппе (9 человек) фармакокинетическая кривая имеет правильную форму с явным, хотя и

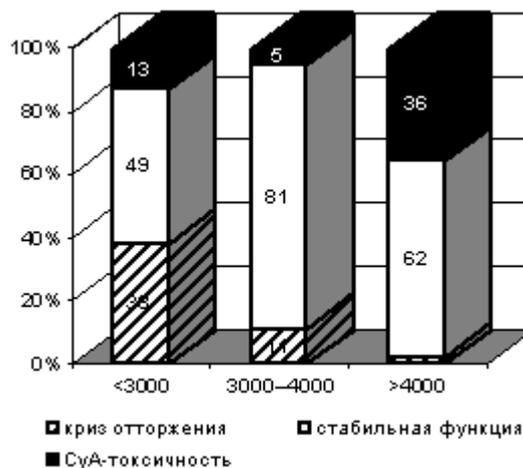


Рис. 3. Функционально-морфологическое состояние трансплантатов при различных значениях AUC

невысоким пиком ( $C_{max}/C_0 > 4$ ). Во второй подгруппе (15 человек) фармакокинетическая кривая характеризовалась неправильной формой и отсутствием пика ( $C_{max}/C_0 < 4$ ). Именно в этих случаях частота кризов отторжения была наибольшей (40% больных), тогда как в 1 подгруппе она практически не отличалась от таковой у больных с достаточной экспозицией препарата (11%) (рис. 4).

При этом у пациентов второй подгруппы попытка повышения дозы СуА с целью ее коррекции спрово-

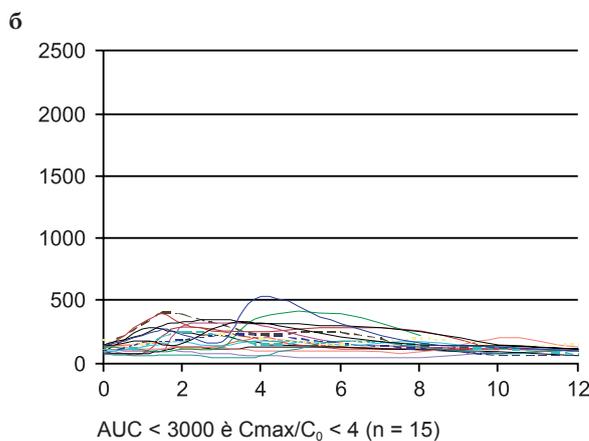
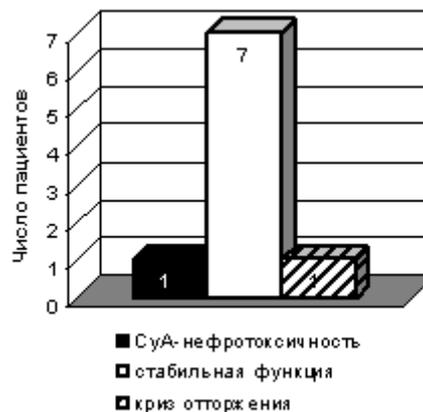
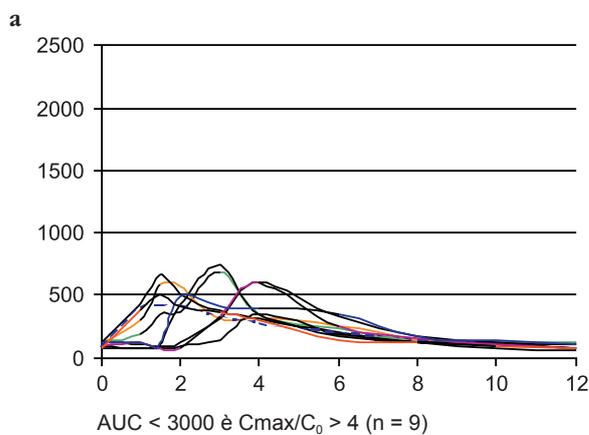


Рис. 4. Значение формы фармакокинетической кривой у пациентов с низкой экспозицией СуА

ждалась появлением признаков нейро-, гепато-, а в ряде случаев и нефротоксичности раньше, чем удавалось достичь оптимальных значений AUC.

**Определение оптимальных значений C<sub>2</sub>**

При анализе связи между значениями C<sub>2</sub> и функционально-морфологическим состоянием трансплантата выяснилось, что при различных значениях этого показателя в диапазоне от 500 до 1000 нг/мл стабильная функция наблюдалась с примерно одинаковой частотой. Так, она имела место в 66% случаев при C<sub>2</sub> от 500 до 700 нг/мл; у 68% больных с C<sub>2</sub> в диапазоне 600–800 нг/мл и 700–900 нг/мл и в 66% случаев при C<sub>2</sub> равном 800–1000 нг/мл. Таким образом, выявить оптимальные уровни этого показателя не представлялось возможным (рис. 5).

Одним из возможных объяснений этому факту могут быть значительные различия во времени достижения пика концентрации СуА (T<sub>max</sub>) у разных пациентов.

**Исследование времени достижения максимальной концентрации СуА**

Время достижения максимальной концентрации СуА в крови колебалось от 1 до 8 часов, но у большинства пациентов (45%) составляло 2 часа. В 15% случаев максимальная концентрация препарата достигалась в течение первого часа после приема препарата, у 22% пациентов – через 3 часа и у 12% – через 4 часа после приема. В единичных случаях отмечалось еще более длительная фаза абсорбции СуА (рис. 6).

**Корреляция между различными точками фармакокинетической кривой и AUC**

Несмотря на то что почти у половины больных T<sub>max</sub> приходился на 2 часа после приема препарата, при анализе корреляции между значениями концентрации СуА в различных точках фармакокинетической кривой и AUC наиболее тесная связь была получена для C<sub>3</sub>. Эта связь оказалась еще более тесной при определении нескольких точек. Как видно из табл. 2, наиболее тесной оказалась корреляция между измеренной AUC и AUC, рассчитанной по формуле, предложенной F. Gaspari [17].

Об этом же свидетельствуют и графические данные, представленные на рис. 7. Поэтому далее при анализе данных нами использовались показатели AUC, рассчитанные именно по этой формуле.

**Определение различий между AUC, вычисленной по методу трапеции и вычисленной по формуле Gaspari**

Таблица 2

**Корреляция между различными точками фармакокинетической кривой и AUC**

Точка	C <sub>0</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	AP	AUC по C <sub>0</sub> + C <sub>1</sub> + C <sub>3</sub>	AUC по C <sub>0</sub> + C <sub>2</sub> + C <sub>1</sub>	AP по C <sub>0</sub> + C <sub>1</sub>
	r <sup>2</sup>	0,3	0,34	0,65	0,68	0,58	0,81	0,89	0,8

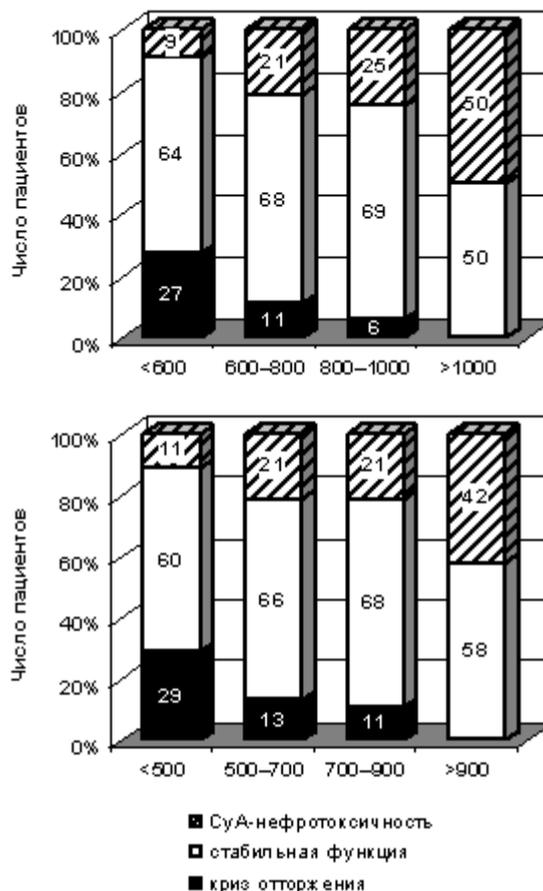


Рис. 5. Функционально-морфологическое состояние трансплантатов при различных значениях C<sub>2</sub>

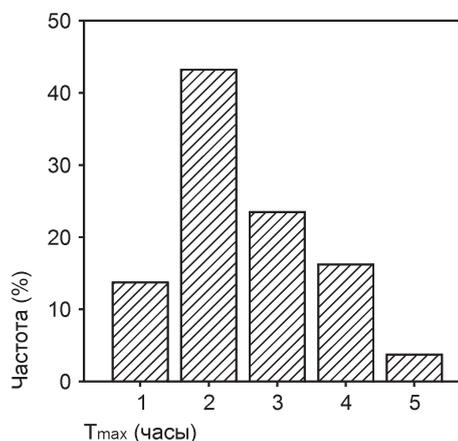
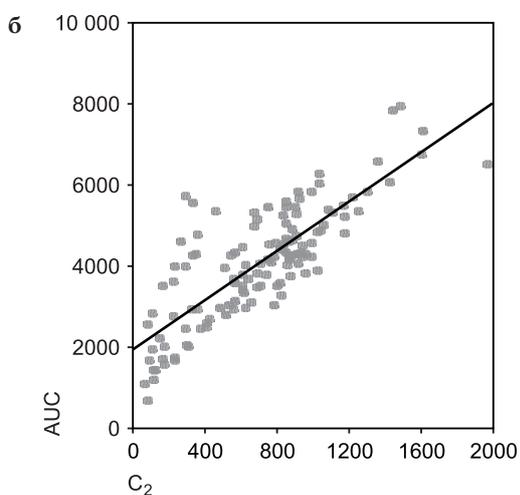
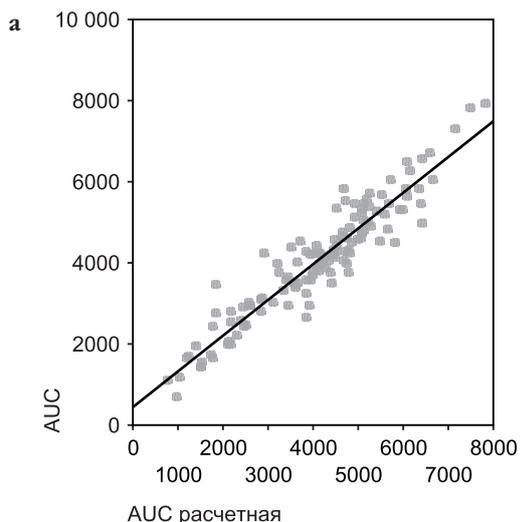


Рис. 6. Гистограмма распределения значений времени достижения пика концентрации циклоспорина в крови

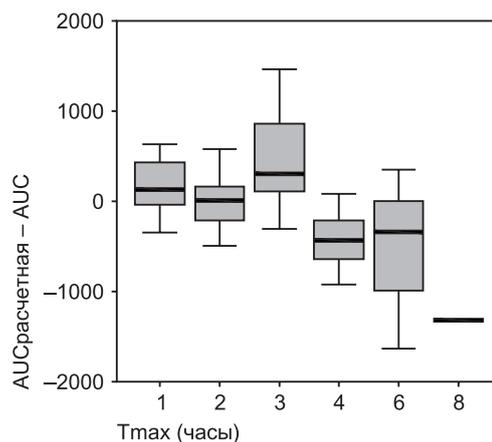
Однако, учитывая, что при расчете AUC по формуле исходят из допущения достижения C<sub>max</sub> через 2 часа после приема препарата, можно предположить изменение точности расчета в случаях другого времени достижения пиковой концентрации. Поэтому мы проанализировали величину ошибки между измеренной и рассчитанной AUC в зависимости от T<sub>max</sub> (табл. 3). Выяснилось, что наиболее точные результаты были получены в группе больных, у которых C<sub>max</sub> достигалась



**Рис. 7. Корреляция между AUC, вычисленной по формуле (А), и C<sub>2</sub> (Б) с AUC, полученной в полном фармакокинетическом исследовании**

через 2 часа после приема СуА. В случаях, когда T<sub>max</sub> составлял 1 или 3 часа (то есть в используемых для расчета точках), результаты вычисления оказались завышенными, а в случаях, когда максимальная концентрация достигалась через 4 часа и позже, результаты расчета были ниже измеренной AUC (рис. 8, табл. 3).

Таким образом, в полученных нами данных в 83 случаях из 123 (67%) AUC, вычисленная по формуле, оказалась завышенной по сравнению с измеренной. В связи с этим мы предположили, что при мониторинге СуА с определением 3 точек границы оптимальных значений AUC должны быть также несколько смещены в сторону более высоких показателей. Действительно, при значениях AUC, рассчитанной по формуле, в диапазоне значений от 3000 до 4000 нг/мл/ч (оптимальных для измеренной AUC), криз отторжения был констатирован



**Рис. 8. Средние значения ошибки при вычислении AUC по формуле в зависимости от T<sub>max</sub>**

у 16% больных, тогда как при значениях этого показателя от 3500 до 4500 нг/мл/мин криз отторжения не наблюдалось вообще, стабильная функция трансплантата имела место в 85% случаев (рис. 9).

**Фармакокинетика различных препаратов СуА**

Одной из проблем, затрудняющей мониторинг терапии препаратами СуА, является все более широкое применение препаратов-генериков.

Принято считать, что эти препараты биоэквивалентны Сандиммуну-неоралу, однако полноценных исследований, подтверждающих это положение, не проводилось. В связи с этим мы проанализировали фармакокинетику генерических препаратов СуА в сравнении с таковой Сандиммуна-неорала.

В нашем исследовании пациенты принимали 4 препарата СуА: Сандиммун-неорал (55 чел.), Консупрен (46 чел.), Панимун-биорал (18 чел.) и Веро-циклоспорин (3 чел.). В связи с малым числом наблюдений результаты, полученные у реципиентов, получавших Веро-циклоспорин, не приводятся.

При сравнении основных фармакокинетических параметров выяснилось, что средние значения этих параметров, за исключением C<sub>0</sub>, у больных, получавших Консупрен, значимо ниже, чем у получавших Сандиммун-неорал и Панимун-биорал (табл. 4, рис. 10).

При анализе гистограммы распределения значений AUC у пациентов, получающих различные препараты СуА (рис. 11), также выявлялись существенные различия. У больных, получавших неорал и биорал, имел место правильный характер распределения значений AUC, при этом доля пациентов с AUC < 3000 нг/мл/ч не превышала 6%. У пациентов, получавших Консупрен, это распределение носило неправильный характер, при котором примерно у половины больных (20 из 46) AUC была меньше 3000 нг/мл/ч.

Таблица 3

**Средние значения различий между измеренной и вычисленной AUC (AUC<sub>форм</sub> - AUC) при различных значениях T<sub>max</sub>**

T <sub>max</sub>	1 час	2 часа	3 часа	4 часа	6 часов	8 часов
N (кол-во человек)	20	56	24	17	5	1
AUC <sub>расчетн.</sub> - AUC (M ± σ)	220,4 ± 418,3	32,2 ± 418,2	344,9 ± 491,8	-409,6 ± 323,5	-458,3 ± 655,3	-1321

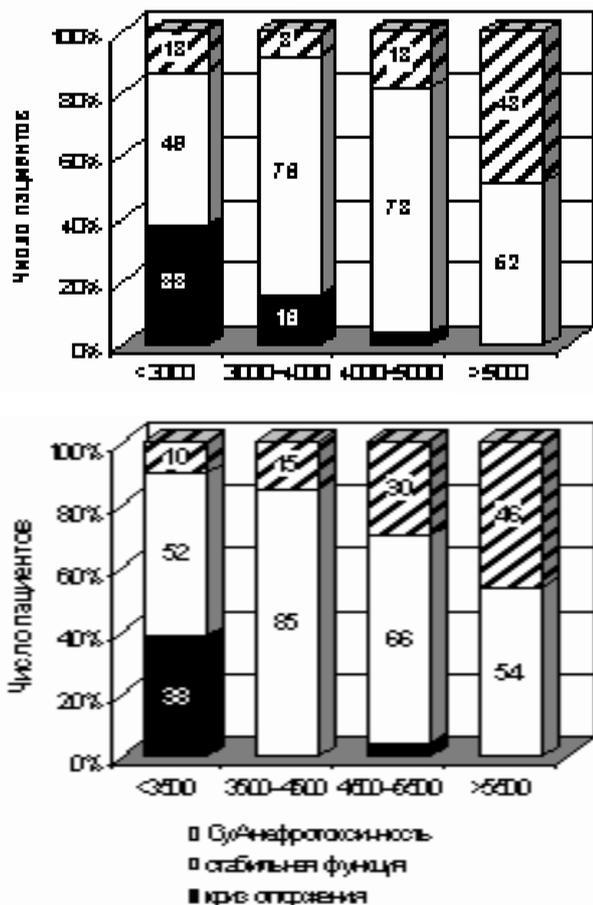


Рис. 9. Функционально-морфологическое состояние трансплантатов при различных значениях AUC, вычисленной по формуле

При более подробном анализе выяснилось, что из 22 пациентов, имеющих AUC < 3000 и получавших Консупрен, 16 человек (73%) имели «плоскую кривую», характеризующуюся соотношением  $C_{max}/C_0 < 4$ , тогда как среди пациентов с низкой экспозицией СуА, получавших неорал (5 человек) либо биорал (1 человек), в большинстве случаев (4 из 6) форма кривой оставалась правильной ( $C_{max}/C_0 > 4$ ). Учитывая приведенные выше данные о значении формы кривой у пациентов с низкой экспозицией СуА, можно сделать вывод, что при сопо-

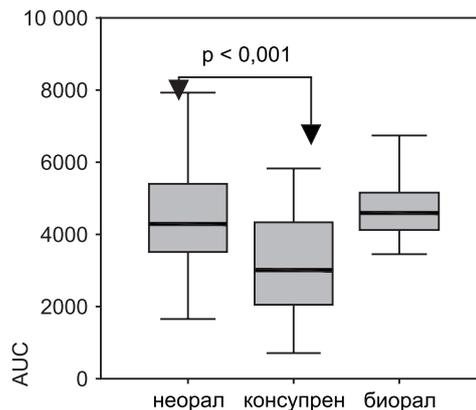


Рис. 10. Значения AUC у пациентов, получавших различные препараты СуА

Таблица 4

Средние значения фармакокинетических параметров различных препаратов циклоспорина

	$C_0$	$C_{max}$	$C_2$	AUC
Неорал (n = 55)	128,0 (107,0; 159,0)	916,0 (787,0; 1312,0)	840,0 (613,0; 962,0)	4260,5 (3572,5; 5348,7)
Консупрен (n = 46)	127,5 (97,8; 158,0)	632,0* (310,0; 895,0)	391,0* (214,0; 747,0)	3085,0* (2002,0; 4427,8)
Биорал (n = 17)	132,0 (112,0; 152,0)	997,0 (842,0; 1152,0)	900,0 (733,0; 1067,0)	4596,5 (3992,1; 5200,9)

\*  $p < 0,001$  по сравнению с неоралом

ставимой низкой экспозиции препарата у пациентов, получающих Консупрен, риск развития острого отторжения выше, чем у пациентов, получающих неорал. Действительно, у 7 из этих 16 пациентов развились кризы отторжения. При этом коррекция дозы препарата в этих случаях была крайне затруднена в связи появлением признаков нейро-, гепато- и нефротоксичности раньше, чем удавалось достичь оптимальных значений AUC.

Таким образом, наши данные позволяют считать, что при конверсии на препараты-генерики необходимо проведение полного фармакокинетического исследования с индивидуальным подбором дозы и заменой

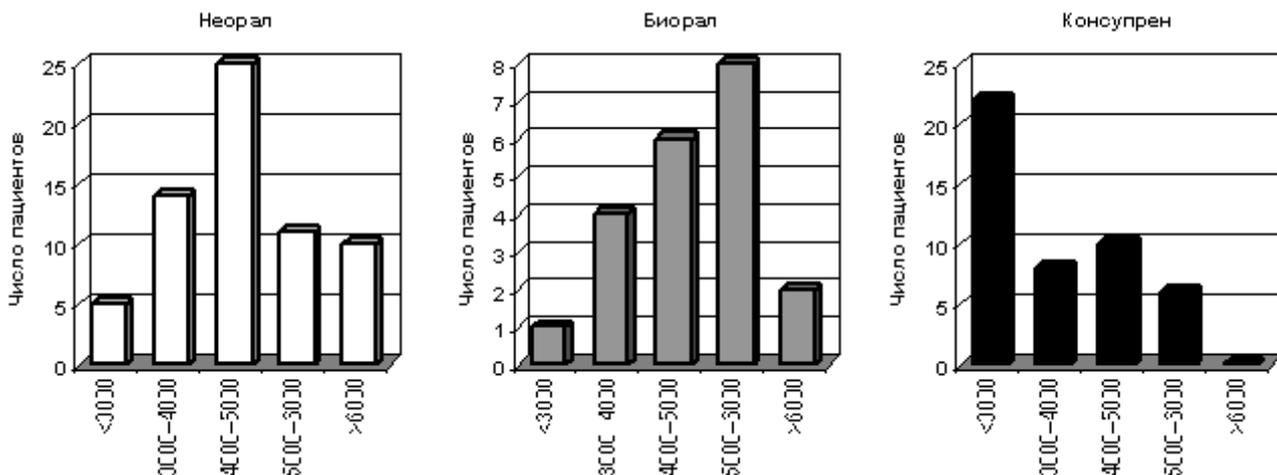


Рис. 11. Гистограмма распределения значений AUC у пациентов, получающих различные препараты СуА

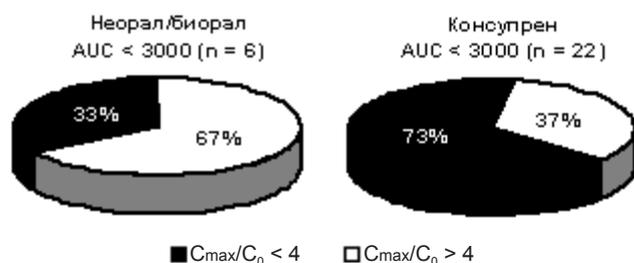


Рис. 12. Различия в форме кривой у больных с недостаточной экспозицией СуА, получавших различные препараты циклоспорина

препарата в случае недостаточной его абсорбции («плоская кривая»).

### Обсуждение результатов

Адекватность иммуносупрессивной терапии является важнейшим фактором, определяющим отдаленные результаты пересадки почки. Именно поэтому в литературе последних лет уделяется особое внимание пересмотру режимов дозирования циклоспорина и вопросам мониторинга терапии циклоспорином. Из всего многообразия предложенных в последние годы схем мониторинга можно выделить два основных пути: мониторинг по одной точке, отличной от  $C_0$ , и расчет AUC по формуле с определением нескольких точек фармакокинетической кривой, в том числе и определение профиля абсорбции [7, 24]. Преимуществом первого подхода является то, что определение концентрации 1 раз в день менее обременительно и для больного, и для лабораторной службы. Однако убедительных данных, подтверждающих преимущество какой-либо одной точки перед другими, до сих пор не получено. В ряде исследований оптимальным оказалось определение  $C_3$  [2, 37], в других исследованиях –  $C_4$ , тем не менее на сегодняшний день большинство исследователей отдает предпочтение определению  $C_2$  [1, 2, 4, 5, 7, 10, 13, 14, 18, 21, 29, 35]. Наше исследование согласуется с существующим мнением в том, что  $C_2$  значительно точнее отражает экспозицию СуА по сравнению с  $C_0$ ;  $C_2$  у пациентов с кризом отторжения был значительно ниже, а при СуА-нефротоксичности – значительно выше, чем при стабильной функции трансплантата либо при ХТН/ГН. В то же время наиболее тесная корреляция с AUC была получена для точки  $C_3$  и показателем AUC, рассчитанным по формуле Gaspari. Преимуществом расчета AUC с использованием нескольких точек является значительно более тесная корреляция с измеренной AUC по сравнению с любым измерением в одной точке фармакокинетической кривой (табл. 2). Таким образом, данные, полученные в нашем исследовании, как и результаты ряда других авторов, подтверждают высокую точность расчета AUC по этой формуле [1, 17, 18, 19].

Значение фармакокинетического исследования в раннем послеоперационном периоде не вызывает сомнений. Так, в работах ряда авторов была продемонстрирована значимая связь между экспозицией СуА и частотой развития кризов отторжения в первые 3 месяца после АТП [5, 6, 20, 21, 22, 29]. На основании этих исследований были установлены уровни  $C_2$  и AUC<sub>0-4</sub>, поддержание которых обеспечивает эффективное

предупреждение кризов отторжения в течение 3 первых посттрансплантационных месяцев [35]. Таким образом, на сегодняшний день для пациентов на ранних сроках после АТП необходимость перехода на иные схемы мониторинга считается доказанной. Что касается поздних сроков после АТП, то исследования фармакокинетики у таких пациентов были очень немногочисленны [2, 5, 9, 11, 12]. При этом ни в одном исследовании не определялись фармакокинетические параметры у больных с морфологически верифицированной СуА-нефротоксичностью. В работе Citterio с соавторами было продемонстрировано, что больные с дисфункцией РАТ имели значимо более низкую экспозицию СуА по сравнению с пациентами со стабильной удовлетворительной функцией трансплантата, однако при морфологической верификации природы дисфункции РАТ этими авторами были выявлены лишь ХТН либо хронический гломерулонефрит трансплантата [11]. В отличие от этих работ в нашем исследовании были проанализированы фармакокинетические параметры пациентов как со стабильной функцией РАТ, так и с различными верифицированными морфологически видами дисфункции трансплантата, в том числе и напрямую связанными с неадекватной иммуносупрессией СуА.

В целом вопрос о наиболее надежном фармакокинетическом параметре, подходящем для рутинного мониторинга и его оптимальных уровнях на поздних сроках после АТП, на сегодняшний день является предметом дискуссии. В нашем исследовании оказалось, что риск развития кризов отторжения и СуА-токсичности был минимальным при уровне  $C_2$  в диапазоне от 500 до 1000 нг/мл. При этом в пределах этого широкого диапазона стабильная функция трансплантата отмечалась с примерно одинаковой частотой (от 69% до 66%) при различных значениях этого показателя. Наши данные позволяют считать, что определение AUC, в том числе и расчет этого показателя по формуле, является прогностически более надежным. Так, при значениях этого показателя от 3500 до 4500 нг/мл/ч стабильная удовлетворительная функция РАТ отмечалась у 85% пациентов. Однако в связи с трудоемкостью и высокой стоимостью его использование для рутинного постоянного мониторинга может быть затруднительным. Мы полагаем, что оптимальной является система мониторинга, при которой у каждого пациента в условиях стабильной иммуносупрессии один раз в год определяется AUC по 3 точкам с последующим регулярным контролем по одной точке. Данные Uchida с соавторами, демонстрирующие достаточно низкую интраиндивидуальную вариабельность AUC (18,9%) [36], подтверждают правомочность такого подхода к определению индивидуальной дозы СуА, хотя этот вопрос и нуждается в дальнейшем уточнении.

В полученных нами данных обращают на себя внимание крайне низкие уровни СуА у больных с поздними кризами отторжения ( $C_{max}$  – 292,0 нг/мл;  $C_2$  – 177,0 нг/мл и AUC – 1695,9 нг/мл/ч). Такая низкая экспозиция препарата может быть связана с использованием наряду с оригинальным препаратом – Сандиммуном-неоралом – препаратов-генериков. Действительно, из 12 случаев позднего криза отторжения в 9 случаях пациенты получали генерический препарат СуА Консупрен, который, не являясь микроэмульсией, имеет отличную от оригинального препарата фармакокинетику. Как уже

отмечено выше, у большинства из этих больных (7 из 9) имела место плоская фармакокинетическая кривая. При этом соотношение  $C_{max}/C_0$  не превышало 4. Эти данные полностью согласуются с представлением, согласно которому препараты-генерики могут отличаться по фармакокинетическим свойствам от оригинального препарата, и их применение может отрицательно сказываться на функции трансплантированной почки в отдаленные сроки после конверсии препарата, что требует более тщательного мониторингования терапии CyA в таких случаях [32]. Этой точке зрения однако противоречат данные Stephan A.G. с соавторами, свидетельствующие о безопасности и эффективности препарата Консупрен. Однако особенностью исследования этих авторов были жесткие критерии включения в него пациентов. В частности, из их исследования были исключены все случаи неадекватной фармакокинетики Консупрена, то есть пациенты, имеющие по нашим данным высокий риск развития кризов отторжения [34].

### Выводы

1. Уровень циклоспорина крови через 3 часа после его приема ( $C_3$ ) наиболее тесно коррелирует с AUC, рассчитанной по правилу трапеции в полном фармакокинетическом исследовании и рассматриваемой как «золотой стандарт» оценки экспозиции CyA в организме. Несколько менее тесная корреляция выявлена между  $C_2$  и AUC.

2. AUC, рассчитанная по формуле Gaspari с соавторами по уровню CyA в 3 точках ( $C_0$ ,  $C_1$  и  $C_3$ ), наиболее точно отражает экспозицию циклоспорина в организме ( $r^2 = 0,89$ ).

3. В поздние сроки после АТП значения расчетной в диапазоне от 3500 до 4500 нг/мл/ч являются оптимальными, обеспечивающими наиболее надежный контроль отторжения и CyA-нефротоксичности.

4. При низкой экспозиции CyA особое значение имеет форма фармакокинетической кривой. В случаях так называемой «плоской кривой» (при отсутствии явного пика) резко возрастает риск позднего острого отторжения трансплантата.

5. Фармакокинетика препаратов-генериков CyA может в значительной степени отличаться от оригинального препарата. При конверсии на препараты-генерики необходимо проведение полного фармакокинетического исследования с индивидуальным подбором дозы и заменой препарата в случае недостаточной его абсорбции.

### Литература

1. Баранова Ф.С., Мелюкова Ю.Ф., Попова Л.К. и соавт. Фармакокинетика циклоспорина А в составе препарата биорала у больных после аллотрансплантации почки. Нефрология и диализ 2001; 3: 451–453.
2. Каабак М.М., Горяйнов В.А., Азуреева Л.И. и соавт. Выбор оптимального режима терапии циклоспорином у реципиентов аллогенных почек в различные сроки после операции. Нефрология и диализ 2001; 3: 57–60.
3. Ким И.Г. Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронического отторжения. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999: 25.
4. Aikawa A, Arai K, Tajima E. et al. Cyclosporine Neoral profiling in Japanese renal transplant recipients Transplant Proc 2001; 33: 3142–3145.

5. Baczkowska T, Serafinowicz A, Kukula K. et al. Cyclosporine Blood concentration at 2 hours ( $C_2$ ) from drug ingestion as the best single indicator of adequate cyclosporine immunosuppression in renal allograft recipients – a four-year follow-up. Transplant Proc 2002; 34: 556–557.
6. Barama AA, Yilmaz S, Gough J. et al. Lower Cyclosporine exposure increases the risk for sub-clinical rejection in renal transplant recipients. Transplantation 2000; 69: S225.
7. Belitsky P, Dunn S, Johnston A. et al. Impact of absorption profiling on efficacy and safety of cyclosporin therapy in transplant recipients. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 117–125.
8. Belitsky P, Silland T, Kiberd B. et al. Beneficial effects of adopting  $C_2$  monitoring in CyA ME treated maintenance kidney transplant recipients monitored by  $C_0$ . The XIX International Congress of the Transplantation Society. Abstracts book 2002: 58.
9. Bowles MJ, Waters JB, Lechler RI. et al. Do cyclosporin profiles provide useful information in the management of renal transplant recipients? Nephrol Dial Transplant 1996; 11; 8: 1597–1602.
10. Cantarovich M, Besner J-G, Barkun JS. et al. Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. Clin Transplant 1998; 12: 243–249.
11. Citterio F, Scata MC, Borzi MT. et al.  $C_2$  Single-Point sampling to evaluate Cyclosporine exposure in long-term renal transplant recipients Transplant Proc 2001; 33: 3133–3136.
12. Citterio F, Torricelli P, Serino F. et al. Low exposure to Cyclosporine is a risk factor for the occurrence of chronic rejection after kidney transplantation Transplant Proc 1998; 30: 1688–1690.
13. Clase CM, Mahalati K, Kiberd BA. et al. Adequate early cyclosporin exposure is critical to prevent renal allograft rejection: patients monitored by absorption profiling. Am J Transplant 2002; 12; 8: 789–795.
14. Eimecke G, Mai I, Diekmann F. et al. Optimizing Neoral therapeutic drug monitoring with cyclosporine trough ( $C_0$ ) and  $C_2$  concentrations in stable renal allograft recipients. Transplant Proc 2001; 33: 3102–3103.
15. Eimecke G, Mai I, Bobler T. et al.  $C_2$ -levels of 600 ng/ml are effective and safe in long-term renal allograft recipients. The XIX International Congress of The Transplantation Society. Abstracts book 2002; 132.
16. Halloran PF, Helms LMH, Kung L. et al. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine *in vivo*. Transplantation 1999; 68: 1356–1361.
17. Gaspari F, Anedda MF, Signorini O. et al. Prediction of cyclosporine area under the curve using a three-point sampling strategy after Neoral administration. J Am Soc Nephrol 1997; 8 (4): 647–652.
18. Gaspari F, Perico N, Signorini O. et al. Abbreviated kinetic profiles in area-under-the-curve monitoring of cyclosporine therapy. Technical note. Kidney Int 1998; 54 (6): 2146–2150.
19. Gaspari F, Perico N, Pisoni R. et al. How to convert from traditional cyclosporine to the microemulsion formulation in stable renal transplant patients? Clin Transplant 1998; 12; 5: 379–390.
20. Kasiske BL, Heim-Duthoy K, Rao KV. et al. The relationship between cyclosporine pharmacokinetic parameters and subsequent acute rejection in renal transplant recipients. Transplantation 1988; 46; 5: 716–722.
21. Levy GA.  $C_2$ -monitoring strategy for optimising cyclosporine immunosuppression from the Neoral formulation. Bio Drug 2001; 15: 279–290.
22. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I. et al. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. Transplantation 1999; 68; 1: 55–62.
23. Mahalati K, Belitsky P, West K. et al. Approaching the therapeutic window for Cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study J Am Soc Nephrol 2001; 12: 828–833.
24. Mahalati K, Kaban BD. Pharmacological surrogates of allograft outcome. Ann Transplant 2000; 15; 2: 14–23.
25. Marsb CL. Abbreviated pharmacokinetic profiles in area-under-the-curve monitoring of cyclosporine therapy in *de novo* renal transplant patients treated with Sandimmune or Neoral. Neoral study group. Ther Drug Monit 1999; 21 (1): 27–34.
26. Meyer MM, Munar M, Udeaja J. et al. Efficacy of area under the curve cyclosporine monitoring in renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1993; 4: 1306–1315.
27. Mibatsch MJ, Gudat F, Ryffel B, Thiel G. Cyclosporine Nephropathy in Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations, 2<sup>nd</sup> edition, J.B. Lippincott Company. Philadelphia: 1994: 1660.
28. Morozumi K, Thiel G, Albert F.W., Banfi G, Gudat F, Mibatsch

MJ. Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. Clin Nephrol 1992; 38 (1): 1–8.

29. Morris RG, Russ GR, Cervelli MJ. et al. Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporin (Neoral) at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. Ther Drug Monit 2002; 24: 479–486.

30. Oellerich M, Armstrong V.W. Two-hour Cyclosporine concentration determination: an appropriate tool to monitor Neoral therapy. Ther Drug Monit 2002; 24: 40–46.

31. Opelz G for the collaborative transplant study Relationship between maintenance dose of cyclosporine and long-term kidney graft survival. Transplant Proc 1998; 30: 1716–1717.

32. Pollard S, Nashan B, Johnston A. et al. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A Clinical Therapeutics 2003; 25: 1654–1669.

33. Racusen L.C., Solez K, Colvin R.B., Bonsib S.M. et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999; 55 (2): 713–723.

34. Stephan AG, Barbari A, Masri M. et al. A two-year study of the new Cyclosporine formulation Consupren in *de novo* renal transplant patients. Transplant Proc 1998; 30: 3563–3564.

35. Theruet E, Pfeffer P, Scolari M.P. et al. Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients man-

aged by C<sub>2</sub> monitoring of cyclosporine microemulsion. Transplantation 2003; 76; 6: 903–908.

36. Ucbida K, Tominaga Y, Haba T. et al. Usefulness of two-point AUC<sub>0–4</sub> monitoring in maintenance renal transplant patients. Transplant Proc 2001; 33: 3128–3130.

37. Wacke R, Robde B, Engel G. et al. Comparison of several approaches of therapeutic drug monitoring of individual pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56; 1: 43–48.

38. Wacke R, Drewelow B, Kundt G. Cyclosporine A: Peak or trough level monitoring in renal transplant recipients? Transplant Proc 2001; 33: 3122–3123.

39. Warrens AN, Waters JB, Salama AD. et al. Improving the therapeutic monitoring of cyclosporin A Clin Transplant 1999; 13; 2: 193–200.

## Предикторы летального исхода у больных на гемодиализе

**Б.Т. Бикбов, В.В. Кирхман, А.И. Ушакова, Н.И. Камшилова, Н.А. Томилина**  
**Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов**  
**МЗ РФ; ГКБ № 52, Московский городской нефрологический центр, Москва**

## Mortality predictors in patients undergoing hemodialysis

**B.T. Bikbov, V.V. Kirchman, A.I. Ushakova, N.I. Kamshilova, N.A. Tomilina**

*Ключевые слова: терминальная ХПН, программный гемодиализ, выживаемость, индекс коморбидности, гипертрофия миокарда левого желудочка, возраст, гипоальбуминемия, ишемическая болезнь сердца.*

Выявление предикторов летального исхода имеет большое значение для прогноза исхода лечения гемодиализом (ГД) и выбора оптимальной тактики коррекции этих нарушений у больных на ГД, а также профилактики их развития до начала заместительной почечной терапии.

Целью настоящей работы явилось выяснение влияния на выживаемость больных ряда важнейших клинических, биохимических и эхокардиографических показателей, оцененных у пациентов к началу лечения ГД. В ретроспективный анализ были включены 213 больных (исключены больные с диабетической нефропатией), в качестве первого вида заместительной почечной терапии получавших лечение ГД. Длительность лечения ГД составила от 3,5 до 60 месяцев (27,4; 15,6–38,1). Суммарный срок наблюдения составил 479,2 человеко-лет, в течение которого было зафиксировано 43 смерти (20% всех наблюдений), пятилетняя выживаемость больных составила 68,6%, летальность – 9,0/100 пациенто-лет.

При однофакторном анализе выявлено, что возраст старше 55 лет, снижение концентрации альбумина менее 35 г/л, высокие значения индекса коморбидности Charlson, наличие ишемической болезни сердца, превышение индекса массы левого желудочка к началу лечения ГД являются предикторами летального исхода.

При многофакторном анализе с использованием модели Кокса, включающей все вышеназванные предикторы, наибольший вклад в прогноз летального исхода дают более чем 50% превышение индекса массы левого желудочка по сравнению с нормой (ОР 3,54, 95% ДИ 1,08–11,64) и показатели индекса коморбидности Charlson 5 и выше (ОР 3,59, 95% ДИ 1,19–10,84).

Revealing the predictors of mortality allows one to choose the optimal treatment strategy of hemodialysis (HD) and to make a successful preventive interventions in patients before starting renal replacement therapy. The purpose of

*Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, корп. 3, ГКБ № 52, отделение нефрологии*

*Телефон: 196-10-11. Бикбов Борис Тахирович, 196-19-51. Томилина Наталья Аркадьевна*

*E-mail: natomil@online.ru*