

оказалась сниженной, а активная – повышенной в большей степени, чем при удовлетворительной функции трансплантата. Более выраженное усиление активной реабсорбции Са обусловлено, по-видимому, в основном гиперпаратиреозом.

Литература

1. *Бабарыкин ДА, Иванов ЛН, Наточин ЮВ* и соавт. Физиология водно-солевого обмена и почки / Под ред. Ю.В. Наточина. – СПб.: Наука, 1993; 263–313.
2. *Бородулин ИЭ, Котенко ОН, Томилина НА* и соавт. Влияние иммуносупрессивной терапии на процессы канальцевого транспорта кальция после аллотрансплантации трупной почки // Нефрология и диализ. 2001; 3; 3: 354–358.
3. *Ермакова ИП*. Гомеостаз кальция при терминальной почечной недостаточности и аллотрансплантации почки: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1990; 29.
4. *Ермакова ИП, Бузулина ВП, Пронченко ИА*. Сравнительная оценка двух способов исследования клиренса экзогенного лития: утром натощак и в дневные часы у здоровых и больных после аллотрансплантации трупной почки // Клиническая лабораторная диагностика. 1997; 12: 10–14.
5. *Ермакова ИП, Пронченко ИА*. Клиническая физиология обмена кальция в организме после аллотрансплантации почки // Очерки по физиологическим проблемам трансплантологии и применения искусственных органов / Под ред. акад. В.И. Шумакова. – Тула: Репроникс ЛТД, 1998; 61–93.
6. *Ермакова ИП, Пронченко ИА, Ушакова МД, Давудова МШ*. Роль почек в поддержании гомеостаза кальция после аллотрансплантации почки // Регуляция фосфорно-кальциевого обмена в норме и патологии. – Рига, 1987; 161–171.
7. *Котенко ОН*. Ренальная дисфункция почечного аллотрансплантата при применении циклоспорина А: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1997; 72–82.

8. *Пронченко ИА, Бузулина ВП, Кузьмин БВ*. Определение лития в крови и моче методом атомно-эмиссионной спектрофотометрии // Лаб. дело. 1994; 6: 26.
9. *Томилина НА*. Нефропатия отторжения (Диагностика, клиника, варианты течения, антикоагулянтно-антиагрегантная терапия): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1988.
10. *Шумаков ВИ, Мойсюк ЯГ, Томилина НА*. Трансплантация почки // Трансплантология: руководство / Под ред. В.И. Шумакова. – М.: Медицина, 1995; 194–196.
11. *Leyssak P.P., Holsten-Raiblou N.H., Scott P.* et al. A micropuncture study of proximal tubule transport of lithium during osmotic diuresis. *Am. J. Physiol.*, 1990, 258; 1090–1095.
12. *Field M.J., Ryan G.B., Morgan T.O.* Анатомия и физиология почки // Руководство по нефрологии / Под ред. J.A. Vitvort, J.R. Lorenz (Австралия) / Перевод под ред. М.А. Адо, Ю.В. Наточина. – М.: Медицина, 2000; 42–43.
13. *Seldin D.V.* Renal handling of calcium. *Nephron*, 1984, 81 (suppl. 1); 2–7.
14. *Suki W.N., Rouse D.* Renal Transport of Calcium, Magnesium, and Phosphate. In: *The Kidney*. Edited by B.M. Brenner, F.C. Rector. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996; 472–486.
15. *Sutton R.A.L., Dirks J.A.* Calcium and Magnesium: Renal Handling and Disorders of Metabolism. In: *The kidney*. Edited by B.M. Brenner, F.C. Rector. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1991; p. 551–584.
16. *Thomsen K., Schou M., Steiness I.* et al. Lithium as indicator of proximal sodium reabsorption. *Pflugers Arch.*, 1969; vol. 308: p. 180–184.
17. *Thomsen K.* Lithium Clearance: A new method for determining proximal and distal tubular reabsorption of sodium and water. *Nephron*, 1984; vol. 37: p. 217–223.
18. *Vincent H.H., Wenting R.* Impaired fractional excretion of Li an early marker of CsA-induced changes in renal hemodynamics. 2 congress on CsA Transplant. Proc., 10: 369–371.

Фармакокинетика циклоспорина А в составе препарата биорала у больных после аллотрансплантации почки

Ф.С. Баранова, Ю.Ф. Мелюкова, Л.К. Попова, Т.В. Корсакова, О.Н. Котенко, О.Н. Ржевская, Н.В. Тарабарко, Я.Г. Мойсюк
НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ

Pharmacokinetics cyclosporin A (Bioral) in kidney transplant recipients

F.S. Baranova, J.F. Melukova, L.K. Popova, T.V. Korsakova, O.N. Kotenko, O.N. Rjevskaya, N.V. Tarabarko, Y.G. Moisuk

Ключевые слова: циклоспорин А, биорал, фармакокинетика, трансплантация почки.

В последние годы в клиническую практику внедряются новые препараты циклоспорина А (CsA), сведения о фармакокинетике (ФК) и клинической эффективности которых ограничены. Цель данной работы: описать ФК CsA в составе микроэмульсионной лекарственной формы – биорала (Panimmune Bioral ТМ Panacea Biotech). У 24 больных после аллотрансплантации почки были определены C_0 , C_{max} , T_{max} , AUC_{0-12} , AUC_{0-4} .

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что биорал по своим ФК-характеристикам не имеет принципиальных отличий от неорала.

Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Шуйкинская, д. 1, НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ

During the last years in clinical practice has used a few new drug formulations of cyclosporine A (CsA). The aim of this study was to describe pharmacokinetic properties of Cs microemulsion, bioral (Panimmune Bioral TM Panacea Biotech). We determined in 24 patients after kidney transplantation C_0 , C_{max} , T_{max} , AUC_{0-12} , AUC_{0-4} . These results suggests that bioral have the same FK properties that neoral.

Циклоспорин А (CsA) более чем 20 лет остается основой из схем иммунодепрессии при аллотрансплантации органов. Основные проблемы, связанные с его применением в клинической практике, относятся к высокой интра- и интериндивидуальной вариабельности концентраций и узкому терапевтическому окну. Эти проблемы решаются путем создания новых лекарственных форм CsA и поиска подходов для индивидуализации дозирования препарата. В связи с отсутствием иммунологических (биологических) методов оценки степени иммунодепрессии, основное внимание сосредоточено на изучении фармакокинетики (ФК) CsA и анализе ФК-параметров в связи с клинической эффективностью. Неорал, микроэмульсионная лекарственная форма CsA, в настоящее время является наиболее используемым препаратом CsA, преимущества которого по сравнению с ранними лекарственными формами CsA показаны в многочисленных мультицентровых исследованиях. Подробно изучена его ФК, разрабатываются подходы для выбора доз, обеспечивающих оптимальную иммунодепрессию [1–4]. Вместе с тем в последние годы в клиническую практику внедряются новые препараты CsA, сведения о ФК и клинической эффективности которых ограничены.

Цель данной работы – описать ФК CsA в составе другой микроэмульсионной лекарственной формы, биорала (Panimmune Bioral TM Panacea Biotech) у больных после аллотрансплантации почки [5, 6].

Материалы и методы

В исследование включено 24 клинически стабильных больных после аллотрансплантации почки (1 месяц, n = 18; >6 месяцев, n = 6). Все больные получали биорал дважды в сутки в дозе $5,4 \pm 1,9$ мг/кг/день, метипред, селлсепт или азатиоприн. Концентрацию циклоспорина определяли в цельной крови до приема (C_0) и через 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12 часов после приема препарата специфическим РИА-методом, (CycloTrac SP, DiaSorin). Площадь под кривой концентрация – время (AUC_{0-12}) и профиль абсорбции (AUC_{0-4} или AP) рассчитывали по правилу трапеции, а также методом, основанным на использовании значений концентраций циклоспорина, полученных для ограниченного числа временных точек фармакокинетической кривой [7, 8]. Нами выбраны два уравнения:

$$AUC_1 = 5,189 \times C_0 + 1,267 \times C_1 + 4,15 \times C_3 + 176,923 \quad (1);$$

$$AUC_2 = 1,84 \times C_0 + 4,39 \times C_2 + 312,66 \quad (2),$$

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Параметры	$T_{max} < 4$ ч
Число больных (n)	19
Возраст	29–64 (43,6 ± 8,8)
Доза/кг · день (мг/кг)	5,25 ± 2,01
Креатинин (мкмоль/л)	0,15 ± 0,05
Мочевина (мкмоль/л)	16,5 ± 9,3

где C_1, C_2, C_3 – концентрации циклоспорина через 1, 2, 3 часа после приема препарата соответственно.

Статистический анализ проводился с помощью программы Excell 97 (Microsoft). Коэффициент межиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров, нормированных на дозу/кг · день, рассчитывался по формуле: $CV = (S/X_{mean}) \times 100\%$, где S – среднееквадратичное отклонение, X_{mean} – среднее значение параметра.

Результаты и обсуждение

Для описания фармакокинетики были использованы следующие основные ФК-параметры: $C_0, C_{max}, T_{max}, AUC_{0-12}, AUC_{0-4}$

Как следует из рис. 1, время достижения максимальной концентрации значительно отличалось между больными и составляло от 1,5 до 5 часов. Поскольку T_{max} в большой степени зависит от функции желудочно-кишечного тракта в день исследования, мы считали целесообразным выделить больных с $T_{max} > 4$ часов в отдельную группу. Далее все ФК-параметры будут представлены для больных, имеющих $T_{max} < 4$ часов (n = 19). Характеристика больных приведена в табл. 1

На рис. 2 и в табл. 2 представлены средняя ФК-кривая и ФК-параметры для этой группы больных.

Кривая имеет характерную для циклоспорина форму с $T_{max} = 1,66$ ч, $C_{max} = 1551$ нг/мл. Для сравнения с ФК CsA, в случае, когда для лечения больных применяли неорал, в табл. 2 введены данные из работы Belitsky и др. [10]. Можно видеть, что полученные нами данные для биорала принципиально не отличаются от ранее полученных для неорала.

Применение методики определения AUC с использованием ограниченного числа точек и формул (1 и 2),

Таблица 2

Сравнение фармакокинетических параметров в группах больных, для лечения которых применяли биорал или неорал

Параметр	$C_{max} < 4$ ч	Belitsky
C_0 , нг/мл	191 ± 75	206
C_{12} , нг/мл	190 ± 75	
C_{max} , нг/мл	1551 ± 577	1184
T_{max} , ч	1,66 ± 0,34	1,5
AUC_{0-12} , нг ч/мл	6561 ± 2214	4983
AUC_{0-4} , нг ч/мл	3934 ± 1468	

Таблица 3

Интериндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров, нормированных на дозу и T_{max} для биорала (n = 19) и неорала [11]

Параметр	Биорал (CV, %)	Неорал (CV, %)
AUC_{0-12}	45,23	45,34
C_{max}	40,08	50,15
C_0	50,51	53,74
C_{12}	57,43	60,97
T_{max}	20,24	36,13

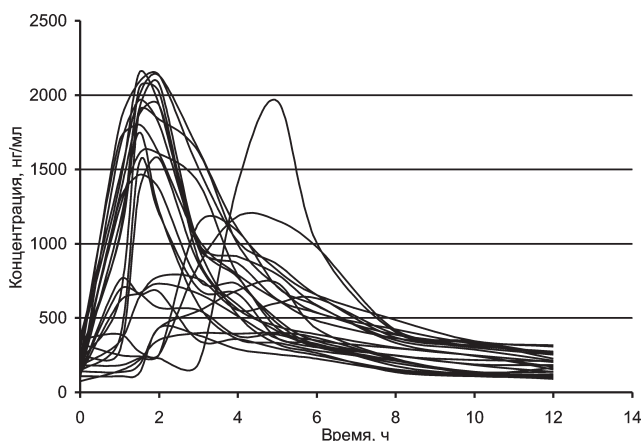


Рис. 1. ФК-кривые для 24 пациентов с аллотранспланта- тами почки

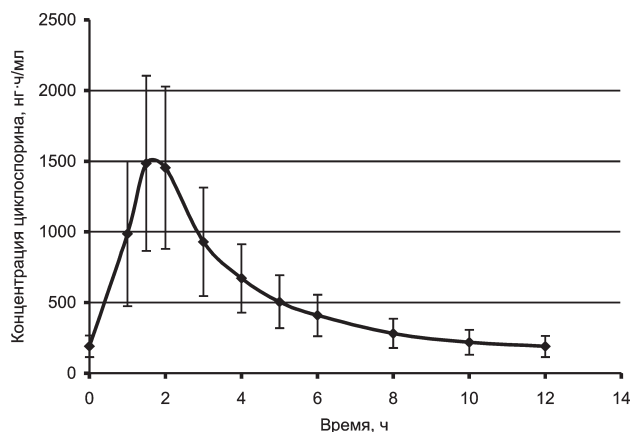


Рис. 2. Зависимость концентрации циклоспорина в кро- ви от времени (средние значения, n = 19, T_{max} < 4 ч)

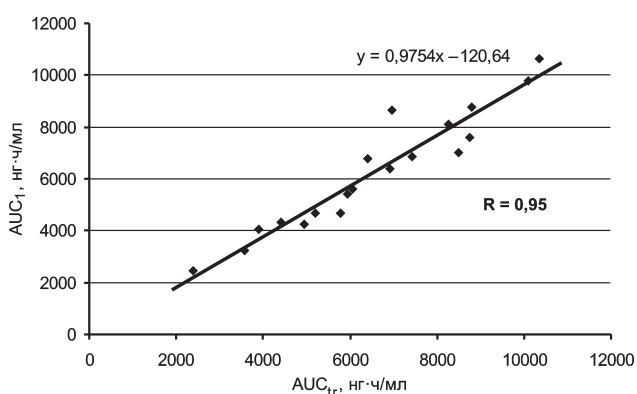


Рис. 3. Корреляция между AUC₀₋₁₂, рассчитанной по мето- ду трапеции и по формуле 1 (n = 19)

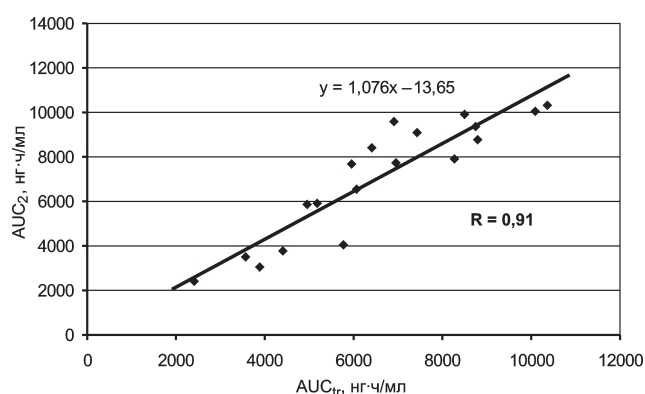


Рис. 4. Корреляция между AUC₀₋₁₂, рассчитанной по мето- ду трапеции и по формуле 2 (n = 19)

разработанных для неорала, для расчета AUC из дан- ных, полученных при изучении ФК биорала, показало высокую степень корреляции между значениями AUC, рассчитанному по методу трапеции и с применением формул (рис. 3 и 4). Эти результаты подтверждают подобие закономерностей, описывающих ФК обоих препаратов.

При анализе интериндивидуальной вариабельности ФК-параметров для двух групп больных, получающих неорал или биорал, также не показано существенных различий между группами (табл. 3).

Таким образом, представленные нами ФК-данные свидетельствуют о подобии двух лекарственных форм. Биорал по основным ФК-характеристикам не имеет принципиальных отличий от неорала.

Подобие клинической эффективности можно предполагать.

Литература

1. Belitsky P. Neoral use in the renal Transplant recipient. Transplantation Proceedings. 2000; 32; 3A: 10S–19S.
2. Levy G. Introduction. Transplantation Proceedings. 2000; 32; 3A: 1S.

3. Mabalati K, Barry D, Kaban. Advancing the art of immunosup- pression with the science of pharmacology. Current opinion in organ transplantation. 2000; 5; 3: 255.

4. Levy G.A. C₂ monitoring strategy for optimizing cyclosporin immunosuppression from Neoral formulation. BioDrug. 2001; 15 (5): 279–290.

5. Singh S, Sharma D.R. A review of absorption characteristic of microemulsion cyclosporin product over the last 2 year in indian subject. J Indian Med Association. 1999; 97 (3): 114–117.

6. Singh S, Sharma D.R. Evaluation of kidney function and cyclo- sporin level in renal transplant recipient on Panimmune Bioral in post transplant period. J Indian Med Association. 1999 May; 97 (5): 204–205.

7. Amante AS, Kaban BD. Abbreviated AUC strategy for monitoring cyclosporin microemulsion therapy in the immediate posttransplant period. Transpl Proc. 1996; 28 (4): 2162–2163.

8. David O.J, Johnston A. Limited sampling strategy for estimation cyclosporin area under the concentration-time curve: review of current algorithm. Therapeutic Drug monitoring. 2001; 23 (2): 100–114.

9. Gaspari F, Anedda M.F., Signorini O, Romuzzi G, Perico N. Prediction of cyclosporine area under the curve using three-point sampling strategy after neoral administration. J Amer Soc Nephrol. 1997; 647–652.

10. Belitsky P, Dunn S., A.J., Johnston A, Levy G. Impact of Absorbtion Profiling on efficacy and safety of cyclosporin Therapy in transplant recipients. Clinical Pharmacokinetic. 2000; 39 (2).

11. Kaban BD, Dunn J. et al. Reduced inter- and intrasubject varia- bility in cyclosporin pharmacokinetics in renal transplant recipient treated with microemulsion formulation in conjunction with fasting, low fat meal, or high fat meals. Transplantation. 1995; 59: 505–11.