● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ ششم، شمارهٔ ۳، ص ۱۸۳-۱۷۳، ۱۳۷۸

مقالهٔ مروری

اهمیت تعیین دز درمانی سیکلوسپورین – آ (Cyclosporine-A) پس از جراحی پیوند اعضاء

دکتر هادی خرازی[۱] و دکتر غلامعلی خوش‌سرور[۲]

خلاصه

امروزه استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (ایمنوساپرسیو) بعد از جراحی‌های پیوند اعضاء نظیر کلیه، کبد، قلب، مغز استخوان و همچنین در تعدادی از بیماری‌های اتوایمیون اجتناب ناپذیر می‌باشد. از میان این دسته داروها می‌توان سیکلوسپورین -آ (CyA) را یکی از مؤثرترین و پرمصرف‌ترین داروهای ایمنوساپرسیو به شمار آورد. این دارو در عین حال دارای اثرات جانبی و سمی بر روی سیستم عصبی، کلیه و کبد می‌باشد. بورل (Borel) از مرکز تحقیقاتی ساندور (سویس) برای اولین بار نشان داد که متابولیت نوعی قارچ به نام Tolypcladium inflatum gams دارای اثر ایمنوساپرسیو می‌باشد. تاکنون بیش از ۳۰ ترکیب مختلف واسطه‌ای از راه‌های متابولیسمی این دارو پیدا شده که خواص تعداد معدودی از آنها نظیر (M1,M8,M17,M21) مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته است. مطالعات فارماکودینامیکی CyA نشان می‌دهد که اثر ایمنوساپرسیو دارو در سطح مولکولی سلول بر روی T- لنفوسیت‌ها متمرکز بوده و باعث مهار ژن رونویس T- لنفوسیت شده که در نهایت منجر به عدم ایجاد کمپلکس آنتی ژن -آنتی بادی می‌شود. از آن جا که تجویز دز درمانی دارو به عوامل مختلفی نظیر نوع عضو پیوند شده، شرایط فیزیولوژیک بیماران، دسترسی بیولوژیک (Bioavailability) و نوع تابلو درمانی وابسته است و به علاوه داروی CyA و متابولیت‌های آن دارای اثرات جانبی تخریبی بر روی ارگان‌های دیگر می‌باشند، بنابر این تعیین دز مؤثر درمانی دارو، اندازه‌گیری مستمر میزان غلظت دارویی و متابولیت‌های آن در خون کاملاً ضروری و حیاتی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سیکلوسپورین آ، داروی ضد سیستم ایمنی، پیوند عضو

۱ـ دانشیار گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی -درمانی کرمانشاه ۲ - استادیار گروه بیوشیمی، آزمایشگاه کلینیکی بخش جراحی بیمارستان دانشگاه گراتس، اطریش

مقدمه

پیدایش تکنیک جراحی پیوند اعضاء در پزشکی دریچه وسیعی برای نجات بعضی بیماران گشوده است که بدون شک افزایش طول عمر و بقاء سلامت این بیماران بعد از عمل پیوند متضمن استفاده از داروهای ایمنوساپرسیو (Immunosuppresive) می‌باشد. از میان این دسته داروها که در حال حاضر در دنیا مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌توان سیکلوسپورین-آ (CyA) را به عنوان یکی از مؤثرترین و پرمصرف‌ترین داروهای ایمنوساپرسیو در جراحی پیوند اعضاء نظیر کلیه، کبد، قلب، مغز استخوان و همچنین در تعدادی از بیماری‌های اتوایمیون به شمار آورد (۲۴). امروزه مشکل اساسی و محوری جراحی پیوند اعضاء در پیچیدگی محافظت سیستم ایمنی گیرنده عضو در مقابل واکنش‌های ایمونو-تخریبی عضو بیگانه در بدن می‌باشد. از آن جا که استفاده از داروهای ایمنوساپرسیو در این گونه بیماران به طور مادام‌العمر اجتناب ناپذیر است، بنابر این تعیین میزان دز مؤثر سیکلوسپورین-آ در خون بیماران برای جلوگیری از دو اثر با اهمیت و در عین حال متضاد آن در روند درمانی کاملاً لازم و ضروری است. این دو اثر مهم عبارتند از:

الف - افزایش خطر بروز واکنش‌های سیستم ایمنی در دفع عضو پیوند یافته به علت کمبود دز مؤثر دارو.

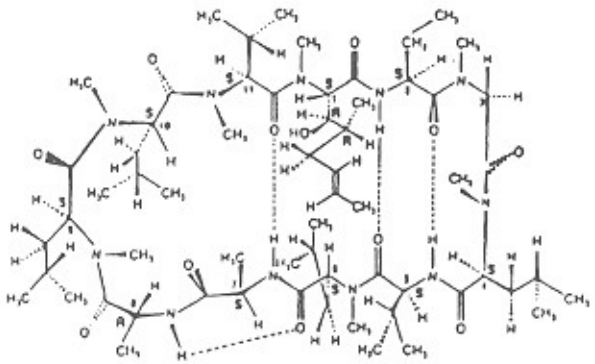
ب - افزایش خطر بروز بیماری‌های عفونی و اثرات تخریبی دارو و متابولیت‌های ناشی از آن در ارگان‌های مختلف بدن از جمله کلیه‌ها، کبد، مغز و سیستم عصبی به علت افزایش غلظت دارو(۱،۹).

ساختمان شیمیایی سیکلوسپورین-آ

در سال ۱۹۷۲ برای اولین بار بورل (Borel) از مرکز تحقیقاتی ساندوز سویس ثابت نمود که حاصل متابولیسم نوعی قارچ به نام (Tolypocladium inflatum gams) دارای اثرات ایمنوساپرسیو می‌باشد (۲). چند سال بعد با استفاده از روش‌های شیمیایی و کریستالوگرافی با اشعه ایکس ساختمان ملکولی و فضایی این ماده تعیین و با توجه به حلقوی بودن ساختمان، مولکول به نام سیکلوسپورین نامیده شد. سنتز آزمایشگاهی انواع سیکلوسپورین از قبیل E,D,C,A و G تا سال ۱۹۸۰ کامل شد و از میان آنها نوع A به عنوان داروی اختصاصی و مؤثر ایمنوساپرسیو در جراحی پیوند اعضاء مورد استفاده قرار گرفت (۴).

CyA از یک مولکول پپتید حلقوی خنثی دارای یازده اسید آمینه با وزن مولکولی ۱۲۰۱ دالتون با خاصیت هیدروفوبی تشکیل شده است. به استثنای اسیدآمینه شماره یک به نام بتاهیدروکسی‌آمینواسید که برای اولین بار در ساختمان مولکولی این دارو کشف گردیده، سایر اسیدهای آمینه موجود در مولکول جزء اسیدهای آمینه فیزیولوژیک هستند(۴۹).

یکی از خواص استثنایی این سیکلوپپتید حضور ریشه متیل ($-CH_3$) بر روی اتم ازت اسیدهای آمینه شماره ۱، ۳، ۴، ۶، ۹، ۱۰ و ۱۱ بوده و سایر ازت‌های آزاد اسیدهای آمینه شماره ۲، ۵، ۷ و ۸ قادر به تشکیل پل هیدروژنی مطابق تصویر ۱ می‌باشند.

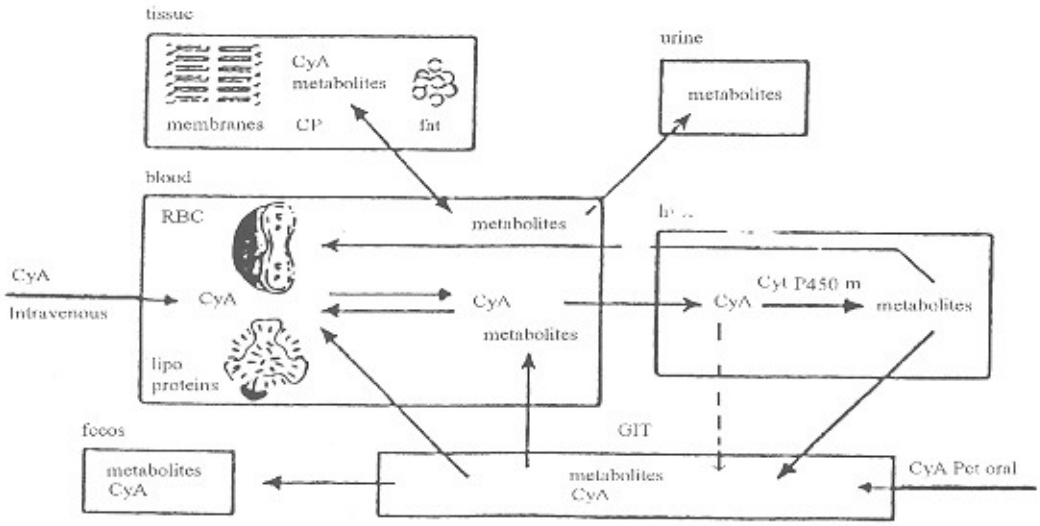


تصویر ۱ : ساختمان شیمیایی و نیمه فضایی مولکول سیکلوسپورین-آ (CyA)

متابولیسم سیکلوسپورین-آ

جذب CyA پس از مصرف خوراکی در روده کوچک انجام می‌گیرد که در آن جا قسمتی از آن توسط سیستم آنزیم P-450-S مونواکسیژناز روده‌ای متابولیزه می‌شود. میزان جذب روده‌ای بستگی به مقدار ترشح اسیدهای صفراوی و امولسیونه نمودن دارو دارد (۲۹). بخش اعظم داروی جذب شده و مقداری از متابولیت آن وارد گردش عمومی خون گردیده، که پس از اتصال به سلول‌های خونی مخصوصاً گلبول‌های قرمز، لیپوپروتئین و پروتئین‌ها به سایر اندام‌ها از جمله به کبد که عضو اصلی راه متابولیسمی است، وارد می‌شود (۳۶). در استفاده تزریقی دارو عین مسیر فوق در بدن تا کبد انجام می‌شود. متابولیسم CyA در میکروزم‌های کبدی و توسط آنزیم سیتوکرم P-450 مونواکسیژناز، تیپ IIIA و با کمک کوآنزیم NAD انجام می‌گیرد. متابولیت‌های حاصل شده در کبد به کیسه صفرا منتقل، توسط مجاری صفراوی وارد روده شده و از طریق مدفوع (حدود ۸۰٪) دفع می‌گردد (۲۹). راه دیگر دفع دارو توسط کلیه‌ها و از طریق ادرار می‌باشد. حدو ۱٪ از دارو بدون تغییر دفع می‌شود (تصویر ۲).

قابل ذکر است که نیمه عمر دارو بدون توجه به نحوه مصرف



تصویر ۲ : نمای راه‌های کلی جذب، متابولیسم و دفع سیکلوسپورین در بافت‌های مختلف بدن (GIT=Gastrointestinal Tract)

(خوراکی یا وریدی) حدود ۱۹ ساعت می‌باشد (۶). تاکنون بیش از ۳۰ ترکیب مختلف واسطه‌ای از راه‌های متابولیسمی این دارو پیدا شده که فقط ساختمان شیمیایی و یا اثرات ایمنوساپرسیو تعداد معدودی از آنان در بدن بررسی گردیده است. اغلب محققین مهم‌ترین ترکیبات متابولیسمی CyA را چهار ترکیب M1 یا (AM9)، M8 یا (AM19)، M17 یا (AM1) و M21 یا (AM4N) می‌دانند که تفاوت عمده ساختمانی آنها نسبت به مولکول مادر تغییرات ریشه‌های استخلافی طی واکنش‌های دمتیلاسیون و هیدروکسیلاسیون می‌باشد (۶،۳۱).

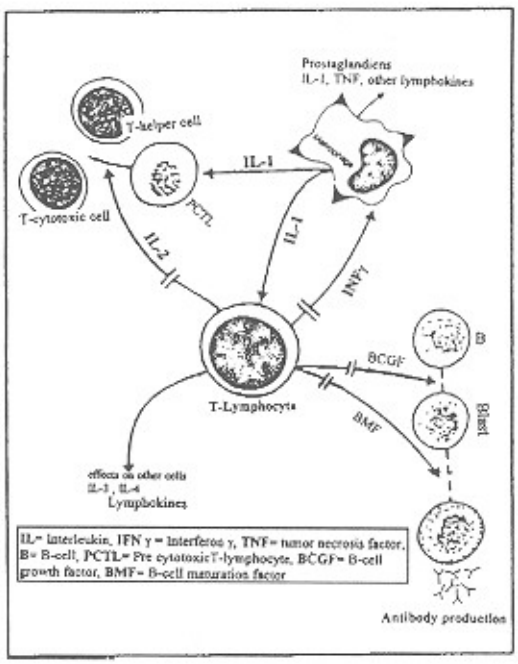
نتایج به دست آمده از تحقیقات فرید (Freed) و همکاران نشان می‌دهد که متابولیت M1 و M17 در *In Vitro* مانند CyA دارای قدرت مهارکنندگی اینترلوکین می‌باشند (۱۸). تأثیر ایمنوساپرسیومتابولیت M17 نسبت به داروی اصلی (CyA) حدود ۲۰-۱۰٪ گزارش شده است (۱۴). قابلیت تجمع و ذخیره شدن CyA و متابولیت‌های آن در اعضای مختلف بدن طی بررسی لنزمایر (Lensmeyer) به بیش از ۵۰ برابر میزان آن در خون می‌رسد. همین محقق روند کاهشی غلظت تام این دارو و متابولیت‌های آن را در اعضای مختلف برحسب کیلوگرم بافت به ترتیب از پانکراس > طحال > کبد > بافت چربی > کلیه‌ها > ریه > مغز استخوان > ماهیچه (قلب) > خون دانسته و مورد بررسی قرار داده است (۳۵). مشاهدات روزمره نتایج آزمایشگاهی بیماران پیوند اعضاء که باCyA تحت درمان بوده‌اند نشان می‌دهد که مقدار متابولیت M17 در خون به نسبت سیکلوسپورین -آ به دلایل مختلفی که تاکنون مکانیسم آن روشن نگردیده است، به بیش از ده برابر غلظت داروی اصلی (CyA) در خون می‌رسد. در عین حال این تجربه نشان می‌دهد که افزایش فوق به نوع پیوند عضو، شرایط فیزیولوژیکی افراد، فونکسیون کبدی، اختلال جذب و همچنین تداخل دارویی بستگی دارد (۲۶).

توزیع دارو در خون

همان طور که در مبحث ساختمان شیمیایی CyA ذکر گردید، مولکول دارای خاصیت هیدروفوبی بوده و بنابر این مستقیماً قابل حل در خون نمی‌باشد. نقل و انتقال دارو در جریان خون از طریق اتصال به سطح خارجی غشاء سلول‌های خونی، همچنین به پروتئین و لیپوپروتئین‌های پلاسمایی انجام می‌گیرد. ۶۷٪ از کل دارو در خون به سلول‌های خونی، به نسبت ۵۸٪ به گلبول‌های قرمز، ۴٪ به گرانولوسیت‌ها و ۵٪ به لنفوسیت‌ها متصل می‌باشد (۳۶). از ۳۳٪ بخش پلاسمایی، مطابق گزارش Rodl ۱۵٪ به HDL، ۱۰٪ به LDL، ۵٪ به VLDL و ۳٪ بقیه به آلبومین و سایر پروتئین‌ها وابسته هستند (۴۵).

اثر فارماکودینامیک CyA

تأثیر اصلی و اختصاصی CyA به عنوان یکی از مهم‌ترین داروهای ایمنوساپرسیو، ممانعت و کاهش فعل و انفعالات سلول‌های T- لنفوسیت برای پاسخ ایمنی جدید در بدن می‌باشد. مطالعات فارماکودینامیکی CyA نشان می‌دهد که اثر ایمنوساپرسیو دارو در سطح مولکولی بر روی T- لنفوسیت‌ها متمرکز بوده و باعث مهار ژن رونویس T- لنفوسیت (Transcription-4) شده که در نهایت منجر به عدم ایجاد کمپلکس



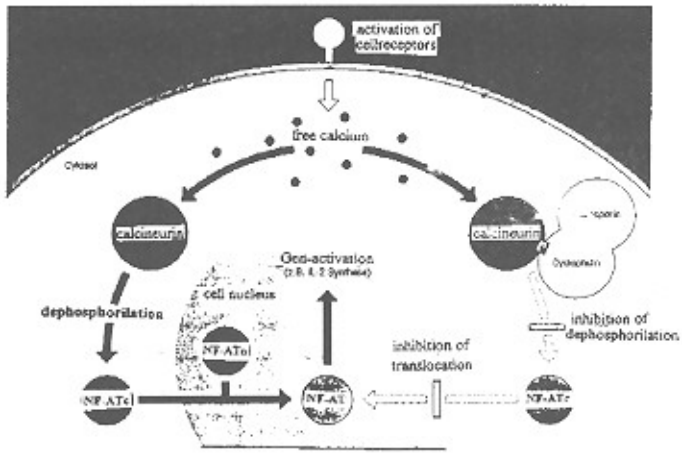
تصویر ۳: چگونگی اثر سیکلوسپورین -آ بر روی سیستم ایمنی بدن

آنتی‌ژن - آنتی‌بادی می‌شود. ژن رونویس مسؤولیت ایجاد و آزادسازی سیتوکین‌ها برای تحریک سیستم دفاعی سایر سلول‌های ایمنی بدن در مقابل جسم بیگانه را به عهده دارد (۲۲). نتیجه مهار شدن ژن فوق همان‌گونه که در تصویر شماره ۳ به خوبی دیده می‌شود از طرفی مانع سنتز اینترلوکین‌ها به خصوص اینترلوکین ۲(IL-2) به عنوان محرک فعالیت سلول‌های لنفوسیت کمکی (T-Helper cells) و سلول‌های لنفوسیت سیتوتوکسیک (T-Cytotoxic cells) بوده و از طرف دیگر مانع سنتزگاماانترفرون (inf-γ) شده که موجب قطع ارتباط بین سلولی T- لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌گردد (۲۲). در نتیجه از این طریق مانع فعال شدن واکنش‌های دفاعی در هرگروه سلول‌های ایمنی می‌شود. به علاوه کاهش فعالیت T- لنفوسیت ناشی از تأثیر دارو باعث عدم ایجاد مراحل افتراقی (Differentiate) و فعال شدن سلول‌های B(Burse) برای ایجاد و آزاد نمودن آنتی‌بادی می‌باشد. بدیهی است CyA بر روی سلول‌های فعال شده لنفوسیت T- موجود بدن و همچنین ازدیاد آن (Proliferation) بدون تأثیر می‌باشد (۵۰).

مکانیسم اثر بیوشیمیایی

برای روشن شدن چگونگی مکانیسم جذب سلولی سیکلوسپورین -آ بررسی‌های مختلفی انجام گردیده است. مهم‌ترین آنان نظریه چگونگی جذب دارو توسط گیرنده اختصاصی (سلول‌های T-) واقع در سطح خارجی سلول می‌باشد، که به این وسیله از غشاء عبور و وارد سیتوپلاسم می‌گردد. در داخل سیتوپلاسم CyA به گیرنده پروتئینی به نام سیکلوفیلین (Cyclophilin) که جزء ترکیبات همه سلول‌ها بوده و از گروه ایمونوفیلین‌هاست متصل می‌گردد (۱۷). سیکلوفیلین دارای فعالیت آنزیمی از نوع سیس - ترانس - پپتیدیل - پرولیل ایزومراز(رتاماز) می‌باشد. نتیجه فعالیت آنزیمی فوق تغییر ساختمان فضایی (ساختمان سوم پروتئینی) ریشه‌های اسیدهای آمینه پرولین موجود در پروتئین است که برای فونکسیون بیوسنتز پروتئین‌ها از اهمیت خاصی برخوردار است (تصویر ۴).

آنزیم کلسینورین موجود در سیتوپلاسم از آنزیم‌های پروتئینی فسفاتاز بوده که فعالیت آن به یون کلسیم آزاد و کالمودولین وابسته است. عمل کلسینورین آزاد سیتوپلاسمی بدون حضور CyA، انجام واکنش دفسفریلاسیون برای فعال نمودن و ورود فاکتور هسته‌ای سیتوپلاسمی به نام اختصاری (NF-ATC) به داخل هسته سلول است. NF-ATC در هسته سلول با مولکول مشابه موجود در هسته (NF-ATN) متفقاً ایجاد فاکتور اصلی فعال هسته‌ای (NF-AT) را نموده که عمل فعال‌سازی ژن‌های حامی تولید سیتوکین‌ها را در داخل هسته سلول به عهده دارد (۱۳). هر دو آنزیم سیتوپلاسمی یعنی سیکلوفیلین و کلسینورین در شرایط



تصویر ۴ : چگونگی مکانیسم اثر بیوشیمیایی سیکلوسپورین در سطح مولکولی

NF-ATc: فاکتور هسته‌ای سیتوپلاسمی
NF-ATn: فاکتور هسته‌ای داخل سلولی

عادی (بدون حضور دارو) دارای فعالیت آنزیمی مستقل هستند. پس از ورود دارو کمپلکس دوتایی سیکلوسپورین - سیکلوفیلین تشکیل می‌گردد. کمپلکس فوق به آنزیم دیگری به نام کلسینورین متصل و یک واحد سه مولکولی تشکیل می‌دهند. این کمپلکس سه تایی موجب مهار واکنش دفسفریلاسیون فاکتور هسته سیتوپلاسمی و مانع نقل و انتقال آن به داخل هسته سلول برای غیر فعال شدن ژن و نهایتاً توقف تولید سیتوکین‌ها می‌گردد (۳۹).

تداخل داروهای مختلف با سیکلوسپورین

تعداد نسبتاً زیادی از داروهای دیگر باعث تأخیر و یا شتاب متابولیسم CyA در بدن می‌شوند که در اغلب موارد تأثیر این گروه داروها مستقیماً باعث مهار و یا فعال شدن آنزیم سیتوکرم P-450 III/A در کبد می‌گردد که برای متابولیز CyA نقش اصلی را به عهده دارد.

داروهای با اثر مهارکننده آنزیم کبدی که موجب افزایش سطح غلظت CyA در خون می‌گردند به سه دسته شامل آنتی‌بیوتیک‌ها، مسدودکنندگان کانال کلسیم و هورمون‌های استروئیدی تقسیم می‌گردند. داروهای با اثر فعال کننده آنزیم کبدی که موجب افزایش متابولیسم دارو گشته و منجر به کاهش میزان CyA در خون می‌گردند، به دو دسته شامل داروهای ضد صرع و آنتی‌بیوتیک‌ها تقسیم می‌گردند. جزئیات داروهای تداخل کننده در جدول ۱ جمع‌آوری گردیده است.

استفاده درمانی CyA در بیماری‌های مختلف

سیکلوسپورین با اثر ایمنوساپرسیو به عنوان داروی ایمنوساپرسیو در جراحی‌های پیوند اعضاء به کار برده می‌شود. به علاوه استفاده از این دارو در تعدادی از بیماری‌های اتوایمیون راه حل مناسبی در مقابل داروهای متداول می‌باشد. پیش شرط استفاده از CyA برای این دسته از بیماران این است که درمان بیماری از طریق مصرف داروهای متداول و منحصر به آن هیچ‌گونه پاسخ مثبتی ندهد و یا این که اثرات جانبی و زیان‌آور آن به دستگاه‌های مختلف بدن بیشتر از تأثیر جانبی CyA باشد. از سیکلوسپورین A در درمان سیروز اولیه، پسوریازیس، آرتریت روماتوئید، کولیت السروز، لیکن پلان، بیماری کرون و ... نیز استفاده می‌شود (۱۲،۱۶،۲۵،۴۷). در جدول ۲ انواع بیماری‌ها و میزان تأثیر سیکلوسپورین در آنها جمع‌آوری گردیده است.

جدول ۱ : لیست مهم‌ترین داروهای تداخلی که در محیط آزمایشگاهی بر روی میکروزوم سلولهای کبدی انجام شده است

	داروهای با اثر فعال‌کننده بر آنزیم کبدی P-450LLA که منجر به کاهش غلظت سیکلوسپورین خون می‌گردد		داروهای با اثر مهارکنندگی بر آنزیم P-450LLA که منجر به افزایش غلظت سیکلوسپورین خون می‌گردد
مراجع	داروهای ضد صرع	مراجع	آنتی‌بیوتیک‌ها
۱۹	Phenytoin	۱۵	Ketoconazole
۵	Phenobarbitone	۴۳	Erythromycin
۳۳	Carbmazepine	۳۰	Josamycin
	سایر داروها	۲۱	Pristinamycin
۳۴	Isoniazid	۴۸	Traclimos (FK506)
۷	Dopamine		مسدودکننده‌های کانال کلسیم
۴۶	Norethisterone	۲۳	Diltiazem
۱۰	Contraceptive Drug	۳	Nicardipine
		۳۸	Verapamil
			داروهای استروییدی
		۴۶	Danazol, Levonorgestrel
		۴۱	Methyltestestrone, Ethinylestradiol
		۲۸و ۳۲	Methylprednixolone,Prednisolone

جدول ۲ : چگونگی تأثیر سیکلوسپورین (خوراکی) در بیماری‌های مختلف

انواع بیماری‌ها	نحوه و میزان تأثیر دارو		
	خوب	متوسط	نامشخص /بدون
بیماری‌های چشم	M. Behcet Conjunctivitis Vernalis	endogenous uveitis	
بیماری‌های پوست	Psoriasis Vulgaris Andrews Syndrome Atopic dermatitis	Lichen Planus Alopecia adreata	
بیماری‌های خون	Aplastic anemia		
بیماری‌های گوارش		M. Crohn Colitis ulcerose Other Colon deaseas	
بیماری‌های کبدی	Primary biliary cirrhosis	Chronic active hepatitis	Viral hepatitis
بیماری‌های کلیوی	Nephrotic syndrome	glomerulosclerosing Nephropathy	
بیماری‌های رماتیسمی	Rheumatoid arthritis	Juvenile rheumatoid arthritis	
سایر بیماری‌های سیستم ایمنی	Poly myositis Dermatomyositis	allergic asthma sclerosing systemic lupus	type 1 diabetes

اثرات جانبی CyA

سیکلوسپورین-آ اثرات جانبی متفاوتی در شرایط مختلف بر روی ارگان‌های بدن دارد که در ذیل به شرح مختصری از آنها می‌پردازیم :

الف - اثر جانبی در خون

به طور کلی اثرسمی و جانبی بر روی اجزاء خونی نظیر میلوسیت‌ها، اریتروسیت‌ها و ترومبوسیت‌ها دیده نشده است. یک بررسی تحقیقاتی نشان می‌دهد که از ۵۰۰۰ بیمار اتوایمیون که تحت درمان با CyA بودند، ۵ نفر از آنها به بیماری بدخیم لنفوما دچار شده‌اند و در این امر که تظاهر بیماری ذکر شده در اثر مصرف سیکلوسپورین-آ بوده، اطمینانی نیست (۲۰).

ب - اثر جانبی بر روی دستگاه گوارش

دستگاه گوارش قدرت تحمل CyA را به خوبی دارد. به استثنای تعدادی از بیماران مبتلا به آرتریت روماتویید (۱۲) مصرف سیکلوسپورین-آ با دوز بالا می‌تواند به بسته شدن قابل برگشت ترشح کیسه صفرا (کلستاز) منجر گردد (۴۰).

ج - اثر جانبی بر روی پوست و مخاط پوستی

حدود ۵۰-۲۰٪ از بیماران به پرمویی عمومی بدن که به خصوص برای زنان مشکل‌آفرین است دچار می‌شوند. ضمناً عوارض مخاط پوستی نظیر التهاب لثه‌ای از عواقب مصرف این دارو می‌باشد. با وجود این که در مورد مکانیسم و محل و نحوه اثر دارو بر روی انساج لثه‌ای از نظر آسیب‌شناسی تاکنون مطالعاتی ناکافی صورت گرفته است با این وجود مشخص شده است که هیپرپلازی لثه‌ای بیشتر در بچه‌ها اتفاق می‌افتد و شروع ضایعه از ناحیه لثه بین دندانی (Interdental Papilla) می‌باشد (۸).

د - اثر جانبی بر روی سیستم عصبی

حدود ۱۰٪ از مصرف‌کنندگان CyA دچار حملات لرزش‌های ریتمیک عصبی قابل برگشت می‌گردند. حالت فوق رابطه مستقیم با افزایش دز دارو داشته و در صورت کاهش و یا قطع آن علایم فوق بر طرف می‌شوند.

هـ اثر جانبی بر روی کلیه‌ها

در میان اعضای مختلف بدن، کلیه‌ها بیشتر از سایر اعضاء در معرض خطر مصرف CyA می‌باشند. این خطرات شامل:

۱- کاهش فونکسیون‌های کلیوی که حتی در حد دوز درمانی اثر کاهنده بر روی قدرت فیلتراسیون گلومرولی دارد. این اثر چند ساعت پس از مصرف دارو به وضوح نمایان می‌گردد (۴۲) که با قطع دارو بین یک تا چند هفته فونکسیون گلومرول‌ها به حالت طبیعی برمی‌گردد. و نتیجه یک بررسی در سال ۱۹۹۲ نشان می‌دهد که مصرف ترکیبات آنتی‌اکسیدان نظیر ویتامین E همراه با CyA، افزایش فونکسیون کلیوی را به همراه خواهد داشت (۴۴).

۲- تغییرات ساختمان بافت کلیوی عمدتاً شامل تغییرات ساختمان مویرگی، تحلیل توبول‌ها و فیبره (شاخی) شدن بافت درونی می‌باشد. این تغییرات غیر قابل برگشت بوده و تشخیص افتراقی موارد فوق از طریق بیوپسی کلیه‌ها امکان‌پذیر است (۱۱).

یکی از پی‌آمدهای تخریب توبول‌های کلیوی افزایش دفع منیزیم و در نتیجه کاهش غلظت آن در خون می‌باشد. اگر چه تغییرات غلظت منیزیم از اهمیت خاصی برخوردار است، اما در عمل ۱۰-۴٪ از بیماران به کاهش دفع کلیوی اسیداوریک مبتلا می‌شوند که منجر به اسید اوریکمی گردیده و علایم بیماری نقرس در آنان مشاهده می‌شود. همچنین افزایش غلظت سرمی کراتینین دیده شده است. تغییرات ذکر شده مخصوصاً در بیماران تعویض کلیه مشاهده شده است (۳۷).

الف - اثر جانبی بر روی فشارخون

در اکثر بیماران مصرف کننده CyA هیپرتانسیون دیده شده است. این حالت در بیش از ۹۰٪ بیماران جراحی پیوند قلب آشکار می‌شود. افزایش فشار خون ناشی از مصرف سیکلوسپورین‌آ بر خلاف سایر موارد به مقدار دز درمانی وابسته نیست.

دز درمانی CyA

از آن جا که تجویز دز درمانی مؤثر دارو به عوامل مختلفی نظیر نوع عضو پیوند شده، شرایط فیزیولوژیک بیمار، جذب گوارشی، دسترسی بیولوژیک (Bioavailability)، سن، جنس و همچنین نوع تابلو درمانی (مصرف یک یا چند نوع دارو) وابسته است و از طرف دیگر چون فاصله اندکس درمانی یعنی مرز ناکافی بودن اثر ایمونوساپرسیو دارو (دفع عضو) و دز بیش از حد آن یعنی اثر سمی - تخریبی نسبتاً کوچک می‌باشد، بنابر این نظارت مستمر و تعیین میزان مؤثر دز درمانی دارو و متابولیت‌های آن با توجه به عدم امکان تجویز یکسان و عوامل دخالت کننده مطرح شده برای مصرف کنندگان سیکلوسپورین کاملاً ضروری و لازم می‌باشد. هر مرکز پیوند اعضاء موظف است با توجه به شرایط ذکر شده با اندازه گیری مستمر غلظت دارو در خون و کنترل وضع عمومی بیمار و در نظر گرفتن ویژگی‌های فیزیولوژیک فردی نسبت به تعیین حد مناسب غلظت دارو در خون که از اهمیت حیاتی برخوردار است مبادرت نمایند. با این وجود ارقامی برای تجویز عمومی دارو از طریق خوراکی به میزان ۲۰-۱۰ میلی‌گرم بر حسب هر کیلوگرم از وزن بدن به طور روزانه

مطرح می‌باشد. اگر چه سطح سرمی ایده‌آل دارو ۴۰۰-۱۰۰ نانو گرم در لیتر ذکر شده اما اغلب مراکز کنترل دارویی مقدار طبیعی غلظت CyA را در خون با روش HPLC برای بیماران تعویض کبد و شش ۲۵۰-۸۰ نانوگرم و بیماران اتوایمنی حدود ۵۰ نانو گرم توصیه و به کار می‌برند (۲۷).

روش اندازه‌گیری CyA در خون

روش‌های متفاوتی برای اندازه‌گیری سیکلوسپورین-آ و متابولیت‌های آن در خون مورد استفاده قرار می‌گیرد که در ذیل اسامی آنها ذکر گردیده و در میان روش‌های فوق در حال حاضر، HPLC روشی دقیق، اختصاصی و با صرفه می‌باشد (۲۷).

Sandimmun Kit: Radioimmunoassay RIA 3H

Cyclo-Trac SP: Radioimmunoassay 1251

FPIA: Fluorscence polarization immunoassy (mono-polyclonal)

EMIT: Enzyme Multiplied Immunoassay Technique

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

اخیراً نوعی از این دارو تحت نام سیکلوسپورین نورال (Sandimmun Neoral) به بازار عرضه گردیده است که برتری اصلی و مهم آن نسبت به داروی قبلی فرم امولسیون روغنی آن جهت جذب سریع و فراهمی زیستی بهتر آن می‌باشد.

بحث

با توجه به اهمیت و نقش متضادی که سیکلوسپورین-آ به عنوان یک داروی مؤثر ایمونوساپرسیو جهت جلوگیری از دفع عضو پیوند یافته دارد و همچنین نقش فزاینده درمانی آن در بیماری‌های مختلفی نظیر سیروز کبدی، پسوریازیس، آرتریت روماتوئید و غیره... و ضمن آن که افزایش خطر بیماری‌های عفونی و اثرات سمی - تخریبی دارو و متابولیت‌هایی ناشی از آن در ارگان‌های مختلف بدن از جمله کلیه‌ها، کبد، مغز و سیستم عصبی به عنوان عوارض جانبی دارو مطرح بوده و علت اصلی آن افزایش غلظت دارو در خون و رسوب ناشی از آن در بافت‌های مختلف بدن می‌باشد، بنابر این تعیین کمی غلظت مستمر میزان مؤثر دز درمانی دارو باتوجه به عوامل مختلف تأثیرگذار ذکر شده نظیر: نوع عضو پیوند شده، شرایط فیزیولوژیک مختلف و غیره... برای مصرف‌کنندگان سیکلوسپورین کاملاً ضروری و لازم می‌باشد. امروزه روش‌های مختلفی برای اندازه‌گیری دارو ابداع شده و مورد استفاده می‌باشد که از میان آنان روش HPLC از اعتبار خاصی برخوردار است و در چند سال اخیر تحقیقات زیادی برای دستیابی به اصلاح و مناسب نمودن این روش چه از نظر تکنیکی و چه اقتصادی صورت گرفته است (۲۷).

Summary

The Significance of Determining the Therapeutic Dose of Cyclosporine-A in Patients Undergoing Organ Transplantation

H. Kharrazi, PhD[1]; G. Khoshsorur, PhD[2]

1. Associate Professor of Biochemistry, Kermanshah University of Medical Sciences and Health Services, Kermanshah, Iran

2. Assistant Professor of Clin. Chem and Laboratory Med., Graz, Austria

Immunosuppressive drugs are now unavoidably used after the transplantation of liver, heart and bone marrow, as well as in certain autoimmune diseases. Among these agents, Cyclosporine-A (CyA) is one of the most effective immunosuppressants which is widely used. But as any other immunosuppressive agent, the use of CyA is not without harmful side effects. Neurotoxic, nephrotoxic and hepatotoxic complications may be seen in patients treated with CyA. For the first time Borel from Sandoz research center (Switzerland) showed that the metabolite of a fungus named Tolypcladium inflatum gams, has a suppressive effect on immune system. Thirty intermediate products of CyA metabolic pathway have been known so far and some studies have demonstrated the properties of a limited number of these products (M1, M8, M17, M21). Pharmacodynamic studies on CyA have revealed that the immunosuppressive effect of this drug is mainly achievable by its activity on T-lymphocyte. In fact, CyA inhibits the gene

transcription in T-lymphocytes which results in lesser or no production of antigen-antibody complex. Since the administred therapeutic dose of drug is a variable of many factors such as the type of transplanted organ, physiologic state of the patient, bioavailability and the treatment protocol and on the other hand, CyA has some destructive side effects on the other body organs, therefore determination of the effective therapeutic dose of CyA, and frequent measurement of CyA and its metabolites concentrations in blood is a necessity.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1999; 6(3): 173-183
Key Words: *Cyclosporine-A, Immunosuppressive drug, Organ transplantation*

References

1. Borel J, Feuer C, Magnee C, *et al.* Effects of the new anti-lymphocytic cyclosporin A in animals. *Immunol* 1977; 32: 1017.
2. Borel JF. Pharmacology of cyclosporine (Sandimmune). IV. Pharmacological properties *in vivo*. *Pharmacol Rew* 1989; 41(3): 259-371.
3. Bourbigot B, Guiserix J, Airiau J, *et al.* Nicardipine increases cyclosporine blood levels. *Lancet* 1986; 1(8495): 1447.
4. Calne RY, White DJ, Thiru S, *et al.* Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2(8104-5): 1323-1327.
5. Carstensen H, Jacobsen N and Dieperink H. Interaction between cyclosporine A and phenobarbitone. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21(5): 550-551.
6. Combalbert J, Fabre I, Fabre G, *et al.* Metabolism of cyclosporin A. IV. Purification and identification of the rifampin inducable human liver cytochrome p-450 (cyclosporin A oxidase) as a product of p450 IIIA gene subfamily. *Drug Metab Dispos* 1989; 17(2): 197-207.
7. Conte G, Sabbatini M, Napodano P, *et al.* Dopamine counteracts the acute renal effects of cyclosporine in normal subjects. *Transplant Proc* 1988; 20(3): 563-567.
8. Daley TD, Wysocki GP and Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine induced gingival Hyperplasias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62(4): 417-421.
9. Davenport A, Will EJ, Davison AM and Ironside JW. Toxicity of cyclosporin metabolites. *Lancet* 1988; 2(8606): 333.
10. Deray G, Le Hoang P, Cacoub P, *et al.* Oral contraceptive interaction with cyclosporin. *Lancet* 1987; 1(8525): 158-159.
11. Dieperink H, Leyssac PP, Kemp E, *et al.* Nephrotoxicity of cyclosporin A in humans: effects on glomerular filtration and tubular reabsorbtion rates. *Eur J Clin Invest* 1987; 17(6): 493-496.
12. Dougados M and Amor B. Cyclosporin A in rheumatoid arthritis: Preliminary clinical results of an open trial. *Arthritis Rheum* 1987; 30(1): 83-87.
13. Emmel EA, Verweij CL, Durand DB, Higgins KM, Lacy E and Crabtree GR. Cyclosporin A specifically inhibits function of nuclear proteins involved in T cell activation. *Sience* 1989; 246(4937): 1617-1620.
14. Fahr A, Hiestand P and Ryffel B. Studies on the biologic activities of sandimmun metabolites in humans and in animal models. *Transplant Proc* 1990; 22(3): 1116-1124.
15. Ferguson RM, Sutherland DER, Simmons RL and Najarian JS. Ketoconazole, cyclosporin metabolism and renal transplantation. *Lancet* 1982; 2(8303): 882-883.
16. Feutren G, Assan R, Karsenty G, *et al.* Cyclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. *Lancet* 1986; 2(8499): 119-124.
17. Fischer G, Wittmann-Liebold B, Lang K,

Kiefhaber T and Schmid FX. Cyclophilin and peptidyl-prolyl cis-trans isomerase are probably identical proteins. *Nature* 1989; 337(6202): 476-478.
18. Freed BM, Rosano TG and Lempert N. *In vitro* immunosuppressive properties of cyclosporine metabolites. *Transplant* 1987: 43(1): 123-127.
19. Freeman DJ, Laupacis A, Keown PA, *et al.* Evaluation of cyclosporin phenytoin interaction with observations on cyclosporin metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18(6): 887-893.
20. Frey FJ. Cyclosporine in autoimmune diseases. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120(21): 772-786.
21. Garraffo R, Monnier B, Lapalus P and Duplay H. Pristinamycin increases cyclosporine blood levels. *Med Sci Res* 1987; 15(8): 461.
22. Granelli-Piperno A. Lymphokine gene expression *in vivo* is inhibited by cyclosporin A. *J Exp Med* 1990; 171(2): 533-544.
23. Grino JM, Sabate I, Castelao AM and Alsina J. Influence of diltiazem on cyclosporin clearance. *Lancet* 1986; 1(8494): 1387.
24. Kahan BD. Cyclosporin. *N Engl J Med* 1989; 321(25): 1725-1738.
25. Kappos L, Patzold U, Dommasch D, *et al.* Cyclosporine versus azathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis-results of the german multicenter study. *Ann Neurol* 1988; 23(1): 56-63.
26. Khoshsorur G, Auer T, Lanzer G, Petritsch P, Holzer H and Tschliessnigg KH. Determination of metabolite M17 and its meaning for immuno-suppressive cyclosporine therapy. *Angiology* 1998; 49(4): 307-314.
27. Khoshsorur G, Semmelrock HJ, Rodl S, Auer T, Petek W and Iberer F. Rapid, sensitive high performance liquid chromatograpahic method for the determination of cyclosporine A and its metabolites M1, M17 and M21. *J Chromatogra Biomed Appl* 1997; 690(1-2): 367-372.
28. Klintmalm G and Sawe J. High dose methylprednisolone increases plasma cyclosporine levels in renal transplant recipients. *Lancet* 1984; 1(8379): 731.
29. Kolars JC, Stetson PL, Rush BD, *et al.* Cyclosporine metabolism by P450 IIIA in rat enterocytes-another determinant of oral bioavailability. *Transplant* 1992; 53(3): 296-602.
30. Kreft-Jais C, Billaud EM, Gaudry C and Bedrossian J. Effect of josamycin on plasma cyclosprine level. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32(3): 327-328.
31. Kronbach T, Fischer V and Meyer UA. Cyclosporine metabolism in human liver. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43(6): 630-635.
32. Langhoff E and Madsen S. Rapid metabolism of cyclosporine and prednisolone in kidney transplant patients on tuberculostatic treatment. *Lancet* 1983; 2(8362): 1303.
33. Lele P, Peterson P, Yang S, *et al.* Cyclosporine and tegretol another drug interaction. *Kidney Int* 1985; 27: 344.
34. Leimenstoll G, Schlegelberger T, fulde R and Niedermayer W. Interaction of cyclosporine and ethambutol-isoniazid. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113(3): 514-515.
35. Lensmeyer GL, Wiebe DA, Carlson IH and Subramanian R. Concentrations of cyclosporin A and its metabolites in human tissues postmortem. *J Anal Toxicol* 1991; 15(3): 110-115.
36. Lemaire M and Tillement JP. Role of lipoproteins and erythrocytes in the *in vitro* binding and distribution of cyclosporin A in the blood. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34(11): 715-718.
37. Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, Schmaltz S, Palella TD and Fox IH. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *New Engl Med* 1989; 321(5): 287-292.
38. Lindholm A and Henricsson S. Verapamil inhibits cyclosporin metabolism. *Lancet* 1987; 1(8544): 1262-1263.
39. Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, Friedman J, Weissman I and Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin cyclosporin A FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66(4): 807.

40. Loertscher R, Wenk M, Harder F, *et al.* Hyperbilirubinaemia and cyclosporin A levels in renal transplant patients. *Lancet* 1981; II(8247): 635-636.
41. Moeller BB and Ekelund B. Toxicity of cyclosporine during treatment with androgens. *New Engl J Med* 1985; 313(22): 1416.
42. Palestine AG, Austin HA and Nussenblatt RB. Renal tubular function in cyclosporine treated patients. *Am J Med* 1986; 81(3): 419-424.
43. Ptachcinski RJ, Carpenter BJ, Burckart GJ, *et al.* Effect of erythromycin on cyclosporine levels. *New Engl J Med* 1985; 313(22): 1415-1417.
44. Rabl H, Khoshsorur G, Colombo T, *et al.* A multivitamin infusion prevents lipid peroxidation and improves performance of transplantated kidneys in human. *Kidney Int* 1993; 43: 912-917.
45. Rodl S and Khoshsorur G. Binding of cyclosporine A to human serum lipoproteins. *Transplant Proc* 1990; 22(1): 287-288.
46. Ross WB, Roberts D, Griffin PJA, *et al.* Cyclosporine interaction with danazol and norethiserone. *Lancet* 1996; 1: 330.
47. Van Rijthoven AWAM, Dijkmans BAC, Goei-The-HS, *et al.* Cyclosporine treatment for rheumatoid arthritis: a placebo controlled double blind multicenter study. *Ann Rheum Dis* 1986; 45(9): 726-731.
48. Venkataramanan R, Jain A, Cadoff E, *et al.* Pharmacokinetics of FK506: preclinical and clinical studies. *Transplant Proc* 1990; 22(1): 52-56.
49. Wallemacq PE, Lhoest G and Dumont P. Isolation, purification and structure elucidation of cyclosporin A metabolites in rabbit and man. *Biomed Environ Mass Spectrum* 1989; 18(1): 48-56.
50. Wich I. Immunologic effects of cyclosporine. *Transplant Proc* 1986; 18: 15-18.