

رابطه سطح خونی سیکلوسپورین-آ با دوز تجویزی دارو در بیماران مرکز پیوند کلیه استان کرمانشاه

دکتر هادی خرازی^{۱*}، دکتر محمدرضا عباسی^۲ و دکتر داریوش رئیسی^۳

خلاصه

مقدمه: امروزه مشکل اساسی و محوری جراحی پیوند اعضا در پیچیدگی محافظت سیستم ایمنی گیرنده عضو در مقابل واکنش‌های ایمنی - تخریبی عضو بیگانه است. زیرا افزایش غلظت داروی سرکوب‌گر سیستم ایمنی سبب عوارض سمیت و کاهش آن باعث رد پیوند می‌شود. از میان داروهای مختلف سیکلوسپورین مؤثرترین و پرمصرف‌ترین آنها شناخته شده است.

هدف: این مطالعه جهت تعیین رابطه سطح سیکلوسپورین خون بیماران پیوندی برحسب دوز تجویزی دارو به منظور تعیین محدوده درمانی در مرکز مورد مطالعه انجام شد.

روش: مطالعه از نوع توصیفی - تحلیلی و در آن ۸۰ بیمار (۵۱ مرد و ۲۹ زن) که حداقل شش ماه از زمان پیوند آن‌ها گذشته بود، با روش نمونه‌گیری آسان، انتخاب شدند. طی سه ماه، حداقل و حداکثر سطح خونی دارو (C_{Peak} و C_{Trough}) با استفاده از روش اختصاصی مونوکلونال رادیوایمونواسی (S.mc/RIA) و پارامترهای بیوشیمیایی و شاخص‌های خونی اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون کای دو و آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: بر اساس دوز تجویزی دارو (۳/۲۵±۱/۴۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) میزان غلظت سطح Trough ۲/۸۵±۲۷۱/۹ و سطح Peak ۲/۴۱±۹۰۴/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر به دست آمد. بین غلظت‌های Peak و Trough دارو از نظر آماری در سه گروه دوز تجویزی اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. محدوده دوز تجویزی دارو ۴/۷۱-۱/۷۹ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به دست آمد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که مقادیر به دست آمده از غلظت‌های خونی دارو و همچنین محدوده دوزهای تجویزی با مطالعات قبلی اختلاف دارد. این اختلاف می‌تواند ناشی از تفاوت‌های فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی دارو و تفاوت‌های فردی - فیزیولوژیکی بیماران باشد. حداقل دوز تجویزی (۱/۷۹) و حداکثر آن (۴/۷۱) در شرایط ثبات بیماران منجر به درمان مطلوب گشته و توانست از رد پیوند و یا سمیت دارویی جلوگیری کند. اندازه‌گیری سطح peak دارو، اختلاف فاحشی با سایر مطالعات داشت، ولی ارتباط بهتری با شرایط بالینی بیماران نشان داد به همین دلیل تغییر در مونیتورینگ بیماران از حالت Trough به Peak در مرکز پیوند کلیه کرمانشاه پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سیکلوسپورین، پیوند کلیه، دوز تجویزی، غلظت خونی Trough و Peak، فارماکوکینتیک

۱- دانشیار گروه بیوشیمی بالینی، ۲- استادیار گروه ارولوژی، فوق تخصص نفرولوژی، ۳- استادیار گروه ارولوژی، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمانشاه

* نویسنده مسؤول: کرمانشاه بلوار شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی، مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکی • آدرس پست الکترونیک: h_Kharrazi @ yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۳/۲۸ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۴/۶/۱ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۷/۲۰

مقدمه

امروزه مشکل اساسی و محوری جراحی پیوند اعضا در پیچیدگی محافظت سیستم ایمنی گیرنده عضو در مقابل واکنش‌های ایمنی - تخریبی عضو بیگانه در بدن می‌باشد. در حال حاضر عوامل و داروهای سرکوب‌گر مختلفی نظیر کورتیکواستروئیدها، سیکلوسپورین، میکوفنولات موفتیل و اسیراگولین و یا عوامل سیتوتوکسیک نظیر آزاتیوپرین، سیکلوفسفامید حتی آنتی‌بادی ایمونوساپرسیو به منظور سرکوب سیستم دفاعی بدن گیرنده عضو مورد استفاده قرار می‌گیرند (۵،۳۲). از میان داروهای ذکر شده سیکلوسپورین به عنوان یکی از مؤثرترین و پرمصرف‌ترین داروهای سرکوب‌گر سیستم ایمنی از دهه هشتاد در جراحی پیوند اعضا و تعدادی از بیماری‌های اتوایمیون به کار رفته است (۱،۱۲،۲۳). تأثیر اصلی و اختصاصی فارماکودینامیکی سیکلوسپورین، ممانعت و کاهش فعل و انفعالات در سطح مولکولی بر روی T - لنفوسیت‌ها بوده و باعث مهار ژن رونویس T - لنفوسیت (Transcription-4) می‌گردد (۱۴،۱۶) که مسئولیت ایجاد و آزادسازی سیتوکین‌ها را برای تحریک سیستم دفاعی بدن در مقابل جسم بیگانه به عهده دارد. سیکلوسپورین عمدتاً توسط گیرنده اختصاصی (سلول‌های T) وارد سیتوپلاسم می‌شود (۸،۱۰،۱۹،۲۷) و سپس به گیرنده پروتئینی به نام سیکلوفیلین (Cyclophilin) متصل می‌گردد. این کمپلکس به آنزیم دیگری به نام کلسینورین متصل می‌شود و یک واحد سه مولکولی تشکیل می‌دهد (۲۰،۲۱،۲۹) که موجب مهار واکنش دفسفریلاسیون و مانع انتقال آن به داخل هسته سلولی برای غیرفعال شدن ژن و نهایتاً توقف تولید سیتوکین‌ها می‌گردد. مراحل جذب، توزیع، متابولیسم و دفع سیکلوسپورین در افراد، متفاوت است و تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار می‌گیرد (۳۳). بنابراین دوز زیاد و یا کم آن می‌تواند عوارض مختلفی در روند درمان بیماران به وجود آورد. عوارض افزایش غلظت دارو شامل سمیت در اندام‌های مختلف نظیر کلیه، پوست و مخاط پوستی (۶) و در سیستم عصبی (رعشه، لرزش، عدم تعادل، توهم و تشنج) و نهایتاً در اجزای خونی و عروقی می‌باشد. به عنوان مثال افزایش سمیت در کلیه‌ها موجب کاهش قدرت فیلتراسیون گلوبولوی و تغییرات ساختمان مویرگی، تحلیل توپول‌ها و شاخی شدن بافت کلیوی می‌گردد (۲۸) که

خود افزایش اوره، کراتینین و تغییرات مقادیر پتاسیم و منیزیم را به دنبال خواهد داشت. به عکس، کاهش غلظت دارو در بیماران پیوند کلیه می‌تواند به رد پیوند منجر شود (۱۸).

از آنجا که تجویز دوز مؤثر دارو به عوامل مختلفی نظیر نوع عضو پیوند شده، شرایط فیزیولوژیک بیمار، دسترسی بیولوژیکی (Bioavailability) و نوع روند درمانی (مصرف یک یا چند نوع دارو) بستگی دارد (۱۵،۳۰) و از طرف دیگر، درجه درمانی (یعنی مرز ناکافی بودن اثر سرکوب‌گر سیستم ایمنی دارو و دوز بیش از حد آن یعنی اثر سمی - تخریبی) بسیار محدود و باریک می‌باشد، همچنین عوامل فارماکودینامیکی مختلف باعث تغییرات سطح خونی دارو بین بیماران متفاوت و حتی در یک بیمار تحت شرایط مختلف می‌شود (۱۳)، بنابراین نظارت مستمر و پایش غلظت سطح سیکلوسپورین جهت تعیین دوز مؤثر دارو و محدوده درمانی انتخاب شده برای هر مرکز پیوند کاملاً ضروری است (۲). لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین سطح خونی سیکلوسپورین بر حسب دوز تجویزی برای یافتن یک محدوده درمانی مناسب در بیماران مرکز پیوند کلیه استان کرمانشاه در سال ۱۳۸۲ صورت گرفت.

روش بررسی

مطالعه به روش توصیفی - تحلیلی انجام شد. نمونه‌گیری به روش در دسترس (آسان) با استفاده از فرمول "برآورد میانگین" با اطمینان ۹۵ درصد و دقت برآورد ۰/۵ واحد، از ۸۵ نفر گیرنده پیوند کلیه مراجعه‌کننده به مرکز پیوند کرمانشاه صورت گرفت. حداقل شش ماه پس از عمل پیوند کلیه در شرایط تثبیت شده (Stable)، طی سه ماه در سه نوبت و در هر نوبت دو بار اندازه‌گیری غلظت خونی سیکلوسپورین (ساندیمون نئورال) در شرایط زمانی Peak و Trough و سایر شاخص‌های خونی و پارامترهای بیوشیمیایی طی مراحل زیر به عمل آمد:

۱- خون‌گیری مرحله اول:

الف- جهت تعیین سطح حداقل غلظت دارو در خون
تام در شرایط زمانی Trough قبل از مصرف دوز بعدی دارو

نتایج

از تعداد ۸۰ بیمار با وضعیت بالینی نرمال و عملکرد مناسب عضو پیوندی، ۴۸۰ مورد آزمایش برای اندازه گیری مقادیر سیکلوسپورین در شرایط Peak و Trough انجام شد. بر اساس نتایج میانگین و انحراف معیار غلظت سطح Trough (C_T) و Peak (C_p) به ترتیب $۲۷۱/۹ \pm ۸۵/۲$ و $۹۰۴/۵ \pm ۴۱۴/۲$ و دامنه تغییرات آنها به ترتیب $۴۶۷/۲ - ۹۲/۹$ و $۱۹۶۴ - ۳۶۰$ نانوگرم به ازای یک میلی لیتر و دوز تجویزی دارو $۳/۲۵ \pm ۱/۴۶$ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به دست آمد (جدول ۱). میانگین غلظت Peak دارو ($P=۰/۶۹۵$) و میانگین غلظت Trough ($P=۰/۷۱۱$) بین سه گروه دوز تجویزی اختلاف معنی داری نشان نداد. همچنین ارتباط بین سطوح خونی Peak و Trough سیکلوسپورین برحسب دوز تجویزی دارو در دو جنس مورد مطالعه قرار گرفت که اختلاف معنی داری در مردان و زنان مشاهده نشد (جدول ۱). به علاوه فاصله اطمینان ۹۵ درصد مقادیر اندازه گیری شده در زمان C_T $۱۰۵/۵$ تا $۴۴۸/۹$ و در زمان C_p $۳۶۸/۵$ تا $۱۸۲۰/۵$ به دست آمد. بین دوز تجویزی دارو و غلظت سطوح دارو رابطه معنی داری مشاهده نشد.

هدف بعدی این مطالعه تأیید روند درمان بیماران با توجه به دوزهای تجویزی بود. اندازه گیری پارامترهای عملکرد کبدی و کلیوی (ALT، AST، آلکالین فسفاتاز، آلومین، PT، اوره و کراتینین) (جدول ۲) و همچنین آزمایش‌های بیوشیمیایی (قند، کلسترول، تری گلیسیرید و اسیداوریک) و پارامترهای هماتولوژیک صورت گرفت که اختلاف معنی داری در سه گروه دوز دارو با پارامترهای مذکور وجود نداشت (جدول ۳). علاوه بر پارامترهای فوق آزمایش‌های تکمیلی برای عملکرد کلیوی نظیر کامل ادرار و کشت ادرار برای تمام بیماران انجام شد که $۳۷/۲$ درصد از بیماران پروتئینوری، $۶/۲۵$ درصد هماچوری یک یا دو مثبت و $۳۷/۵$ درصد کشت مثبت داشتند که اکثر آنها از نوع E-Coli ($۱۲/۵\%$) بود. آنالیز ادراری بیماران، $۱۷/۵$ درصد W.B.C و $۶/۲۵$ درصد R.B.C بین ۱ تا ۳ مثبت را نشان داد.

ب - جهت تعیین پارامترهای بیوشیمیایی (قند، اوره، کراتینین، اسیداوریک، کلسترول، تری گلیسیرید، آلومین، آلکالین فسفاتاز، AST و ALT

ج - آزمایش PT و شاخص‌های خونی (CBC)

۲ - خون‌گیری مرحله دوم:

جهت تعیین سطح حداکثر غلظت دارو در خون تام در شرایط زمانی Peak (۲ ساعت بعد از مصرف دارو)

۳ - نمونه ادرار صبحگاهی:

جهت انجام آزمایش‌های کامل ادرار و کشت ادرار نمونه‌های خون تام پس از جمع‌آوری در درجه حرارت ۲۰°C تا زمان آزمایش نگهداری شده سپس با روش اختصاصی منوکونال رادیوایمونواسی (S.mc/RIA) و استفاده از دستگاه گاما کانتر اتوماتیک (Kontron-II) شمارش و غلظت نهایی نمونه‌ها تعیین گردید. پارامترهای بیوشیمیایی با روش‌های معمول آزمایشگاهی و استفاده از اتوآنالیزر RA-1000 اندازه‌گیری و شاخص‌های خونی به وسیله Cell-Counter شمارش گردید.

پنج نفر از بیماران که در طول سه ماهه نمونه‌گیری در هر یک از مقادیر پارامترهای بیوشیمیایی یا شاخص‌های عملکرد کلیوی و کبدی ۲۰% روند افزایشی داشتند، به عنوان بیماران مشکل‌دار از مطالعه حذف شدند. بیماران مورد مطالعه در طی بررسی سه ماهه از داروهای دیلیتازم و یا کتوکونازول استفاده نکردند.

بیماران بر اساس دوزهای تجویزی به ترتیب به سه گروه، دوز پایین، متوسط و بالا تقسیم شدند ($۲/۸ - ۳/۵$ و $۳/۵$ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن).

در تحلیل داده‌ها از آزمون کای دو برای داده‌های کیفی و دسته‌بندی شده، از آنالیز واریانس با تست تعقیبی Shafe برای داده‌های کمی، از آزمون F و T مستقل برای مقایسه دو جنس و از محاسبه ضریب همبستگی پیرسون برای رابطه متغیرهای کمی استفاده شد. برای هر فرد براساس محدوده نرمال مربوط به جنسیت او عمل شده و در نتیجه اثر جنسیت به عنوان فاکتور مخدوش کننده در محدوده‌های نرمال برطرف گردید.

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار حداقل و حداکثر غلظت خونی سیکلوسپورین بر حسب دوز تجویزی دارو در دو جنس

P-value	کل	>۳/۵	۲/۸-۳/۵	<۲/۸	دوز تجویزی سیکلوسپورین (mg/kg)	
					سطح دارو (ng/ml)	غلظت دارو (ng/ml)
۰/۱۴۳	۲۶۶/۶±۸۱/۶	۲۳۷/۳±۹۷/۵	۲۶۶/۵±۶۴/۵	۲۹۶/۲±۸۰/۵	C _T	زن
۰/۸۱۷	۸۶۵/۰±۴۲۱/۱	۸۸۱/۰±۴۹۲/۵	۸۲۱/۴±۳۸۶/۷	۹۱۰±۴۱۴/۶	C _P	
-	۵۱	۱۵	۲۱	۱۵	تعداد(نفر)	
۰/۲۳۲	۲۸۱/۱±۹۲/۹	۲۹۱/۸±۸۸/۴	۳۱۹/۵±۱۱۱/۰	۲۴۶/۰±۷۷/۲	C _T	مرد
۰/۹۴۱	۹۷۴/۰±۳۹۹/۵	۱۰۰۷/۹±۴۲۹/۴	۹۵۴/۸±۳۱۷/۴	۹۵۸/۱±۴۴۷/۲	C _P	
-	۲۹	۱۱	۷	۱۱	تعداد(نفر)	
۰/۶۹۵	۲۷۱/۹±۸۵/۲	۲۶۰/۴±۹۵/۹	۲۷۹/۷±۷۹/۸	۲۷۴/۹±۸۱/۵	C _T	کل
۰/۷۱۷	۹۰۴/۵±۴۱۴/۲	۹۳۴/۷±۴۶۲/۳	۸۲۵/۵±۳۶۸/۹	۹۳۰/۲±۴۲۰/۵	C _P	
-	۸۰	۲۶	۲۸	۲۶	تعداد(نفر)	

C_T=Concentration of Trough (حداقل سطح دارو)

C_P=Concentration of Peak (حداکثر سطح دارو)

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار آزمایش‌های عملکرد کبدی و کلیوی بر حسب دوز تجویزی

سیکلوسپورین در بیماران پیوند کلیه

P-value	کل (۸۰ نفر)	>۳/۵ (۲۶ نفر)	۲/۸-۳/۵ (۲۸ نفر)	<۲/۸ (۲۶ نفر)	دوز تجویزی سیکلوسپورین (mg/kg)	
					آزمایش‌های کبدی و کلیوی	سطح دارو (ng/ml)
۰/۵۰	۲۴/۲±۶/۵	۲۲/۵±۴/۹	۲۳/۵±۴/۶	۲۷/۳±۷/۳	AST(u/l)	
۰/۱۸۵	۲۸/۹±۱۰/۵	۲۸/۵±۱۰/۲	۲۶/۵±۶/۵	۳۱/۸±۱۳/۵	ALT(u/l)	
۰/۶۴۵	۱۴۴/۴±۵۱/۳	۱۴۷/۲±۵۱/۳	۱۳۰/۷±۵۸/۵	۱۵۵/۴±۴۵/۷	Alkalin phosphatase (u/l)	
۰/۸۶۴	۳/۴±۰/۳۸	۴/۳±۰/۳۶	۲/۴±۰/۳۹	۳/۴±۰/۴۱	Albumine (g/dl)	
۰/۴۱۱	۸/۱±۰/۲۶	۸/۱±۰/۱۷	۸/۰±۰/۲۱	۸/۲±۰/۳۶	PT(Sec.)	
۰/۳۴۷	۲۱/۸±۶/۰	۲۱/۵±۷/۴	۲۳/۱±۵/۹	۲۰/۷±۴/۵	BUN(mg/dl)	
۰/۱۶۴	۱/۲۵±۰/۴۳	۱/۲۳±۰/۵۵	۱/۳±۰/۵۶	۱/۷۲±۰/۲۷	Creatinine (mg/dl)	

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار پارامترهای بیوشیمیایی و شاخص‌های خونی برحسب دوز تجویزی سیکلوسپورین در بیماران پیوند کلیه

P-value	کل (۸۰ نفر)	>۳/۵ (۲۶ نفر)	۲/۸-۳/۵ (۲۸ نفر)	<۲/۸ (۲۶ نفر)	دوز تجویزی سیکلوسپورین (mg/kg)
					پارامترهای بیوشیمی و شاخص‌های خونی
۰/۲۸۱	۲۲۹/۴±۵۲/۵	۲۱۹/۰±۵۸/۵	۲۷۷/۳±۴۶/۲	۱/۲۴۲±۵۲/۴	کلسترول (mg/dl)
۰/۱۷۲	۲۲۴/۰±۸۸/۵	۱۹۷/۲±۸۸/۶	۲۳۷/۶±۸۵/۶	۲۳۶/۳±۸۸/۹	تری گلیسرید (mg/dl)
۰/۲۴۶	۷۹/۶±۱۷/۴	۷۶/۹±۱۴/۸	۸۰/۵±۲۰/۱	۸۱/۲±۱۷/۰	قند (mg/dl)
۰/۳۵۱	۶/۶±۰/۸۸	۶/۴±۰/۸۱	۶/۷±۰/۷۵	۶/۷±۰/۷۷	اسیداوریک (mg/dl)
۰/۶۱۱	۱۴/۰±۱/۷	۱۳/۸±۲/۱	۱۴/۲±۱/۴	۱۴/۲±۱/۹	هموگلوبین (g/dl)
۰/۴۶۳	۴۲/۱±۵/۶	۴۱/۰±۶/۰	۴۲/۳±۴/۶	۴۲/۹±۶/۰	هماتوکریت (%)
۰/۷۷۰	۴/۷±۰/۷۷	۴/۶±۰/۷۶	۴/۷±۰/۷۳	۴/۸±۰/۸۴	RBC ($10^6/mm^3$)
۰/۷۲۹	۹/۰±۲/۲	۹/۱±۱/۶	۹/۲±۲/۴	۸/۷±۲/۶	WBC ($10^3/mm^3$)
۰/۴۱۱	۲۳۹/۵±۴۸/۳	۲۲۳/۹±۴۲/۴	۲۳۱/۱±۴۷/۹	۲۳۳/۵±۵۵/۳	PLT
۰/۵۲۰	۸۹/۹±۶/۹	۸۸/۷±۸/۱	۹۰/۸±۶/۳	۸۹/۹±۶/۲	MCV (μm^3)
۰/۶۵۲	۳۰/۳±۲/۹	۳۰/۱±۳/۴	۳۰/۷±۳/۷	۳۰/۰±۳/۸	MCH (pg)
۰/۳۲۴	۳۳/۵±۱/۰	۳۳/۷±۰/۹۲	۳۳/۷±۰/۸۹	۳۳/۳±۱/۳	MCHC (g/l)

بحث

می‌توان نتیجه گرفت که مقادیر سطح Trough دارو در گیرندگان پیوند کلیه در ایران از جمله کرمانشاه و استان فارس (۳) نسبت به بیماران سایر کشورها با وجودی که به دوزهای کمتری از سیکلوسپورین نیاز داشته‌اند، بیشتر بوده‌است. در تحقیقات گذشته مناسب‌ترین دوز سیکلوسپورین که بتواند با موفقیت سیستم ایمنی را سرکوب و همچنین از عوارض سمی دارو جلوگیری نماید، بسته به مدت زمان بعد از پیوند، متفاوت گزارش شده است (۱۱،۲۴). نتایج به دست آمده برای سطح غلظت Peak در مقایسه با سایر مطالعات کاملاً متفاوت و نشان دهنده این واقعیت است که غلظت‌های دو ساعت بعد از مصرف دارو می‌تواند از حساسیت بیشتری برای پایش بیماران پیوند کلیه در مقابل اندازه‌گیری سطح Trough دارو برخوردار

عمده‌ترین سؤال این تحقیق این بود که آیا نحوه تجویز دوز دارو برحسب وزن منجر به ایجاد غلظت‌های مساوی از دارو در خون می‌گردد یا خیر؟ نتایج مطالعات متعدد در مراکز پیوند کلیه از جمله در کشور کانادا (۲۵)، ایالات متحده (۱۷)، مرکز پیوند اروپا (۲۲) و همچنین ایران (۳،۴،۳۱) در مورد سطح Trough و دوز تجویزی به دست آمده در مقایسه با مرکز پیوند کرمانشاه متفاوت می‌باشد. همچنین نتایجی که در مورد سطح غلظت Peak در مطالعات کشورهای ایتالیا، تایوان، کره و نروژ گزارش گردیده است (۹)، با نتایج بررسی حاضر متفاوت است. از نتایج به دست آمده از محدوده‌های درمانی در این بررسی برای سطح غلظت Trough و مقایسه با سایر گزارش‌ها در کشورهای اروپایی و امریکایی (۲۲،۲۵)

به سر می‌برند. ضمن آن که مقایسه نتایج به دست آمده از سطوح خونی سیکلوسپورین (Peak و Trough) و به خصوص تفاوت سطح Peak دارو با سایر کشورها ضرورت تغییر در نوع پایش یعنی از شیوه متداول بررسی Trough به بررسی Peak در بیماران پیوند کلیه را طلب می‌نماید (۷،۲۶).

نتایج این مطالعه برای تعیین محدوده درمانی مناسب و مقایسه آن با سایر کشورها نشان دهنده این واقعیت است که در شرایط ثبات بیماران افزایش دوز دارو با افزایش سطح سیکلوسپورین در بیماران قابل انتظار نیست. به علاوه مقادیر حداقل و حداکثر به دست آمده حاکی از وسیع بودن طیف سطح خونی دارو در دوزهای مشابه در گروه‌ها و کشورهای مختلف است. همان‌طور که در نتایج بیان شد، وجود طیف وسیعی از مقادیر سیکلوسپورین برای هر دوز دارو نشان‌دهنده تغییرات شدید فارماکوکینتیک و فارماکودینامیکی دارو است و مصرف یک دوز ثابت می‌تواند غلظت‌های مختلفی از حداقل تا حداکثر را در افراد متفاوت ایجاد کند. به همین علت تجویز این دارو بر اساس وزن، قد، و یا سطح بدن نمی‌تواند به درستی جوابگوی نیازهای درمانی بیمار باشد و از انحراف درمان به سمت رد پیوند و یا سمیت جلوگیری کند و همین مطلب اهمیت پایش مکرر سیکلوسپورین را در هر فرد به علت پروفایل مستقل پاسخ به دارو طلب می‌نماید.

باشد (۲۶)، عکس نتایج ما برای سطح Trough دارو در مطالعه شیراز به دست آمده است (۳).

مطالعات اخیر نشان‌دهنده کاهش چشمگیری از دوز مصرفی سیکلوسپورین نسبت به چند سال قبل است که می‌توان یکی از دلایل مهم آن را در استفاده از رژیم‌های درمانی چند دارویی دانست (۱۵،۳۰). در رابطه با روند درمانی با توجه به دوز تجویزی دارو، از نتایج به دست آمده می‌توان دریافت که دوزهای متفاوت سیکلوسپورین مطابق با شرایط بیماران مورد مطالعه اثر معنی‌داری بر پارامترهای ذکر شده نداشته و دوز تجویزی دارو برای این بیماران در طول سه‌ماهه بررسی و در شرایط تثبیت شده بیماران مطلوب بوده و در حدی که موجب اختلال در عملکرد ارگان‌های کبدی یا کلیوی گردد، نبوده است. بنابراین انتظار می‌رود که در محدوده درمانی به دست آمده و نتایج حاصل از پارامترهای مختلف پاراکلینیکی، بیماران از شرایط مطلوب و مناسب بالینی برخوردار باشند، اگرچه بررسی سه ماهه از نظر بروز یا عدم سمیت کبدی کافی به نظر نمی‌رسد. نتایج حاصل از آزمایش‌های تکمیلی عملکرد کلیه شامل آنالیز و کشت ادرار نشان دهنده این واقعیت است که این دسته از بیماران به دلیل مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی در معرض خطر آلودگی‌های باکتریایی و فرصت طلب می‌باشند. با وجود این عفونت‌ها بدون علامت و در اغلب موارد نیاز به درمان آنتی‌بیوتیکی پیدا نمی‌کنند زیرا با میزبان خود در همزیستی بیولوژیکی

Summary

The Relationship between the Plasma Level of Cyclosporine-A and Drug Dose in Patients of Kermanshah Kidney Transplantation Center

Kharrazi H, Ph.D.,¹ Abbasi R, M.D.² and Raisie D, M.D.²

1. Associate Professor of Clinical Biochemistry, 2. Assistant Professor of Nephrology, Kidney Transplantation Center, Kermanshah University of Medical Sciences and Health Services, Kermanshah, Iran

Background: Nowadays the main problem in transplantation is the complexity of host immune system protection against the immunological and destructive reactions of the transplanted organ. High serum level of the immunosuppressive drug may cause toxicity and low serum level leads to the rejection of the transplanted organ. Cyclosporine has been known as the most effective immunosuppressive drug. Our goal in this study was to determine the relationship between cyclosporine serum level and administered dose in renal transplant recipients in order to find the optimum cyclosporine dose in Kermanshah kidney transplantation center.

Methods: This descriptive-analytical study with simple sampling was done on 80 renal transplant recipients (51 males and 29 females) in Kermanshah transplantation center. At least 6 months after transplantation, in

patients with stable conditions, cyclosporine peak and trough levels were measured by specific monoclonal, Radio Immuno Assay (RIA) method over a period of 3 months. Other biochemical parameters were measured too. Data were analyzed by χ^2 and ANOVA tests.

Results: Mean cyclosporine Trough and Peak levels were 271.9 ± 85.2 and 904.5 ± 414.2 ng/ml respectively, for the treatment dose of 3.25 ± 1.46 mg/kg B.W. There was no significant difference between trough and peak levels in all three administered doses and the range of administered dose was 1.79-4.71 mg/kg B.W. According to the findings, cyclosporine serum concentrations and the administered dose range differed from other studies. This may be due to pharmacologic and pharmacokinetic differences of the drug and individual physiological characteristics of patients. The minimum dose of 1.79 and maximum dose of 4.71 led to optimum treatment in stable patients and could prevent rejection or toxic effects. Cyclosporine peak level was obviously different from other studies; however it showed better relationship with clinical status.

Conclusion: Conversion from the routine cyclosporine C_{trough} monitoring to C_{peak} monitoring is recommended in Kermanshah kidney transplantation center.

Key words: Cyclosporine, Kidney Transplantation, Treatment dose, Peak and Trough levels, Pharmacokinetic

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2005; 12(3):165-173

منابع

- ۱- خرازی، هادی: سیکلوسپورین - آ، ماهنامه دارویی رازی. ۱۳۷۸، دوره دهم، شماره ۹. ص ۵۳-۴۶.
- ۲- خرازی، هادی: اهمیت تعیین دوز درمانی سیکلوسپورین - آ پس از جراحی پیوند اعضا. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۷۸، دوره ششم، شماره ۳، ص ۱۸۳-۱۷۳.
- ۳- حسینزاده، مرتضی: سیکلوسپورین آ: تولید و مطالعه آنتی‌بادی پلی‌کلونال و ارزیابی آن با روش ایمونوپراکسیداز مستقیم و الیزای غیرمستقیم. پایان‌نامه کارشناسی ارشد ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، سال ۱۳۷۸.
4. Ahmad E, Malek Hosseini SA, Salahi H, Javid R, Ghahramani N and Nezakatgoo N. Experience with 300 renal transplants in Shiraz, Iran. *Transplant Proc* 1995; 27(5): 2767.
5. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 2001; 72(2): 245-50.
6. Daley TD, Wysocki GP and Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62(4): 417-421.
7. Di Paolo S, Teutonico A, Schena A, et al. Conversion to C_2 monitoring of cyclosporine A exposure in maintenance Kidney transplant recipients: results at three years. *Am J kidney Dis* 2004; 44(5): 886-92.
8. Emmel EA, Verweij CL, Durand DB, Higgins KM, Lacy E and Crabtree GR. Cyclosporine A specifically inhibits function of nuclear proteins involved in T-cell activation. *Science* 1989; 246(4937): 1617-1620.
9. Frei UA, Neumayer HH, Buchholz B, Niese D and Mueller EA. Randomized, Double-blind, one-year study of the safety and tolerability of cyclosporine Microemulsion compared with conventional cyclosporine in renal transplant patients. *Transplantation* 1998; 65(11): 1455-60.
10. Granelli-piperno A. lymphokine gene expression in vivo is inhibited by cyclosporin A. *J Exp Med* 1990; 171(2): 533-544.
11. Hilbrands LB, Hoitsma AJ and Koene KA. Randomized, prospective trial of cyclosporine

- monotherapy versus azathioprine – prednisone from three months after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61(7): 1038-1046.
12. Hoyer PF and Vester U. the impact of cyclosporine on the development of immunosuppressive therapy pediatric transplantation using cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36(2 suppl) 197S-202S.
 13. Johnson EM, Canafax DM, Gillingham K *et al.* Do early cyclosporine levels affect the incidence of acute rejection in renal Transplant recipients. *Transplant Proc* 1996; 28(2): 879.
 14. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321(25): 1725-1738.
 15. Kahan BD, Kaplan B, Lorber MI, Winkler M, Cambon N and Boger RS. RAD in de novo renal transplantation: comparison of three doses on the incidence and severity of acute rejection. *Transplantation* 2001; 71(10): 1400-6.
 16. Kawabata TT and Munson A.E, Immunopharmacology. In: Brody T.M, Larner J, Minneman K.P and Neu H.C. (Eds.), Human pharmacology, St. Louis, Missouri, 1994; PP597-614.
 17. Keown P, Lendsberg D, Halloran P, *et al.* A randomized, Prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. *Transplantation* 1996; 62(12): 1744-52.
 18. Kreutz R, Zurcher H, Kain S, Martus P, Offermann G and Beige J. the effect of variable CYP3A5 expression on cyclosporine dosing, blood pressure and long-term graft survival in renal transplant patients. *Pharmacogenetics* 2004; 14(10): 665-671.
 19. Liu J. FK506 and cyclosporine: molecular probes for studying intracellular signal transduction. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14(5):182-188.
 20. Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, Friedman J, Weissman I and Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66(4): 807-15.
 21. Mattila PS. The action of cyclosporine A and FK506 on T-Lymphocyte activation. *Biochem Soc Trans* 1996; 24(1): 45-49.
 22. Peskovitz MD, Barone G, Choc MG Jr *et al.* Safety and tolerability of cyclosporine microemulsion versus cyclosporine: two – year data in primary renal allograft recipients. *Transplantation* 1997; 63(5): 778–780.
 23. Pape L, Ehrlich JH and offner G. Long-term follow-up of pediatric transplant recipients: mycophenolic acid trough levels are not a good indicator for long- term graft function. *Clin Transplant* 2004; 18(5): 570-579.
 24. Ponticelli C, Tarantino A, Segoloni, GP, *et al.* A randomized study comparing cyclosporine alone VS double and triple therapy in renal transplants. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2): 290-291.
 25. Ptachcinski RJ, Venkataramanan R and Burckart GJ. Clinical pharmacokinetics of cyclosporine. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11(2): 107-132.
 26. Sandrini S, Bossini N, Setti G, Mazzucchelli C, Maiorca P and Cancarini G. Neoral dose adjustment after conversion from C₀ to C₂ monitoring in stable renal transplant recipients. *J Nephrol* 2004; 17(2): 284-290.
 27. Shin GT, Khanna A, Sharma VK, *et al.* In vivo hyperexpression of Transforming growth factor-beta 1 in humans: stimulation by cyclosporine. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2): 284.
 28. Takahara S, Ota K, Takahashi K, *et al.* Chronic cyclosporine - induced nephropathy. *Clin Nephrol* 2001; 55(1): 69-72.
 29. Tanabe K. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option? *Drugs* 2003; 63(15): 1535-48.
 30. Tarantino A, Montagnino G, Cesana B. *et al.* Long-term effects of single versus double CsA dosing in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33(7-8): 3409-10.
 31. Tolou-Ghamari Z and Palizban AA. Kidney transplant recipients and the incidence of adverse reactions to cyclosporine. *Saudi Med J* 2004; 25(10): 1499-500.

32. Wade JA. New molecular approaches to tissue typing. *Transplant Proc* 1996; 28(4): 2022-2023.
33. Yee GC and Salomon DR. Cyclosporine. In: Evans W.E, Schentage SJ and Jnsko W.J (Eds.) Applied pharmacokinetic. Principles of therapeutic drug monitoring. USA, INC., 1992; PP281-284.