

مونیتورینگ سیکلوسپورین A در گیرندگان پیوند کلیه بمنظور تنظیم غلظت دارو و تعیین محدوده های درمانی

مرتضی حسین زاده^{۱*}، دکتر عباس قادری^۲، دکتر نصر... قهرمانی^۳

چکیده

مقدمه: سیکلوسپورین به عنوان داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی در سطح وسیعی در پیوند اعضا بیماران خود ایمن و جلوگیری از بروز GVHD مورد استفاده قرار می گیرد. هدف از این تحقیق تعیین محدوده های درمانی غلظتهای *Peak* و *Trough* دارو بوده تا مناسب ترین دوز استفاده از دارو بدست آید.

مواد و روشها: ۳۸ بیمار دریافت کننده پیوند کلیه در شش نوبت و به مدت ۶ ماه پیگیری شده و علاوه بر تعیین غلظتهای *Peak* و *Trough* داروی سیکلوسپورین بر حسب دوز مصرفی در خون کامل آنها، آزمایشات بیوشیمیائی و ایندکس های هماتولوژی و وضعیت بالینی آنها مورد بررسی دقیق قرار گرفت. یافته های پژوهش: کلیرانس دارو برای بیماران در دو طرف سن ۳۲ سالگی تفاوت داشته و دوزهای یکسان دارو در افراد مختلف به علل اختلافات فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی، غلظتهای خونی متفاوتی را ایجاد کرده و بیماران مبتلا به رد پیوند حاد، کاهش معنی داری در سطح خونی دارو نسبت به سایر بیماران دارند، محدوده درمانی غلظت *Peak* و *Trough* با بهترین وضعیت بالینی به ترتیب ۱۴۴۶-۵۲۰ و ۴۹۲-۱۹۷ نانوگرم در میلی لیتر بوسیله روش *RIA* (برای سیکلوسپورین و متابولیت های مهم آن) و محدوده درمانی برای دوز دارو ۵/۸۲-۳/۰۲ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن تعیین گردید. در روش *RIA* (برای سیکلوسپورین خالص و بدون متابولیت) محدوده درمانی غلظت *Trough* ۳۰۱-۸۱ نانوگرم در میلی لیتر بدست آمد.

نتیجه گیری نهایی: با مصرف دوزهای بین ۳ تا ۶ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن علائم بارز نفروتوکسی سیتی و هیپاتوتوکسی سیتی مشاهده نشده و در مقایسه با سایر کشورها برای بیماران مقادیر کمتری سیکلوسپورین لازم است. اندازه گیری سطح *Trough* نیز ارتباط بهتری با علائم بالینی نشان داده و تنظیم دوز دارو و محدوده های درمانی بدست آمده سبب حداکثر محافظت بیماران می گردد.

واژه های کلیدی: پیوند کلیه، سیکلوسپورین، رد پیوند، محدوده درمانی

۱. عضو هیات دانشگاه علوم پزشکی ایلام

۲. استاد گروه ایمنی شناسی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۳. استاد گروه نفروولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

مقدمه

در پیوند اعضا برای جلوگیری و درمان رد پیوند دو روش عمده وجود دارد، در مرحله اول می توان قابلیت ایمنی زائی عضو پیوندی را بوسیله انتخاب دهنده مناسب با حداکثر سازگاری کاهش داده و علاوه بر آزمایشات سازگاری از تطبیق آنتی ژنهای HLA با استفاده از تکنیک^۱ PCR کمک گرفت و در مرحله دوم با استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی مانع رد پیوند توسط میزبان گردید. در همین رابطه عوامل قدیمی سرکوب کننده سیستم ایمنی (کورتيكوستيروئیدها، سیکلوسپورین و FK506)، عوامل جدید (میکوفنولات موفتیل، راپامایسین تالیدومید، ۱۵ دی اکسی اسپراگوالین) و عوامل سیتوتوکسیک (آزاتیوپرین، سیکلوفسفامید و ...) و حتی آنتی بادیهای ایمونوساپرسیو (ALG^۳ و OKT^۳, IVIG, ATG^۴ و ...) همگی برای این منظور تولید و در دسترس بیماران پیوندی قرار می گیرند (۲,۱). در میان همه عوامل فوق الذکر، سیکلوسپورین جایگاه ویژه ای داشته و استفاده از آن در افزایش بقای پیوند انقلابی ایجاد کرده است (۴,۳).

زیاده روی در مصرف سیکلوسپورین باعث بروز عوارض توکسی سیتی در اندامهای مختلف می گردد. نفروتوکسی سیتی به علت تنگی شدید عروق کلیوی، ایجاد ترومبوز در شریانچه های گلومرولی و فیبروز بین بافتی در سلولهای اپی تلیال لوله های کلیوی بوجود آمده و عوارضی چون افزایش BUN، کراتی نین، منیزیوم، پتاسیم و اسیدوز متابولیک را پدید می آورد (۱۲,۱۱). هپاتوتوکسی سیتی (Cholestasis) همراه با افزایش بیلی روبین، Cholelithiasis به علت تغییر در Litogenicity صفرآ و کاهش سطح گلوکوتائون کبدی، آلبومین و AST) بوجود می آید (۱۳,۹). نورو توکسی سیتی (۵, ۱۰) افزایش فشارخون (۱۳) عوارض معدی - روده ای، عوارض پوستی و مخاطی (۹,۱۳) عوارض اندوکراین (۵,۷,۹) عوارض هماتولوژیک و عروقی، عوارض استخوانی (۹) و ... بوجود می آید.

ناکافی بودن دوز مصرفی سیکلوسپورین سبب عدم سرکوب سیستم ایمنی و افزایش احتمال وقوع رد پیوند می گردد، بنابراین تجویز سیکلوسپورین بایستی بر اساس تنظیم غلظت خونی دارو در محدوده ای معین صورت می گیرد تا از انحراف درمان به یکی از دو حالت فوق جلوگیری بعمل آید (۶,۷). غلظت خونی دارو تحت تأثیر عوامل مختلفی از قبیل (دوز دارو، روش استفاده، سن، جنس، کارائی کبد و کلیه، نژاد و مصرف همزمان سایر داروها و ...) بوده و دستخوش تغییرات

۱. Polymerase chain reaction

۲. Intravenous Immunoglobuline

۳. Anti Thymocyte globuline

۴. globulin Anti lymphocyto

مواد و روشها

این پژوهش در طی مدت ۱۲ ماه بر روی ۳۸ بیمار گیرنده پیوند کلیه متشکل از ۲۷ مرد (۷۱/۱٪) و ۱۱ زن (۲۸/۹٪) انجام گردید. سن بیماران از ۳/۵ سال تا ۵۷ سال با میانگین سنی (۳/۳ ± ۳۱/۶) سال بود. محدوده وزنی بیماران از ۱۱ کیلوگرم تا ۸۸ کیلوگرم با میانگین وزنی (۵/۵ ± ۵۲/۱۴) کیلوگرم بود. گروههای خونی موجود عبارت بودند از O^+ (۱۷ نفر)، A^+ (۱۲ نفر)، B^+ (۷ نفر) و O^- (۲ نفر) که سایر گروههای خونی در بین بیماران یافت نشد. نحوه انتخاب بیماران شامل تمامی گیرندگان پیوند کلیه در طول مدت یکسال و در مرکز پیوند کلیه بیمارستان نمازی شیراز بود. دهندگان پیوند کلیه نیز همه زنده بوده و ۱۴ نفر (۳۶/۸۴٪) خویشاوند و ۲۴ نفر (۶۳/۱۶٪) غیر خویشاوند بودند. از نظر جنسیت ۲۳ مرد (۶۰/۵۲٪) و ۱۵ زن (۳۹/۴۸٪) و از نظر میانگین سنی (۵/۵ ± ۳۲/۷۴) سال داشتند. در این مطالعه پیوند از جسد انجام نگرفت. روش اجرای تحقیق بدین صورت بود که گیرندگان پیوند کلیه از ابتدای عمل جراحی از داروی سیکلوسپورین استفاده کردند و هر بیمار طبق جدول زمان بندی شده در ۶ نوبت تحت مطالعه و آزمایشات مختلف و بررسی وضعیت کلینیک و آزمایشگاهی قرار گرفت. این نوبتها عبارت بودند از ۳ روز، یک هفته، دو هفته یکماه، سه ماه و شش ماه پس از انجام عمل پیوند کلیه و در هر نوبت دوبار خونگیری بعمل

خونی دارو بین افراد مختلف و حتی در یک فرد و در مواقع مختلف می گردد و ثابت شده که تجویز دارو بر اساس وزن بیمار معیار مناسبی برای ایجاد غلظت خونی مناسبی از دارو نیست (۱۵،۱۴). بنابراین سیکلوسپورین دارای یک دریچه درمانی (*Therapeutic window*) است و تجویز دارو بدون ارزیابی مستمر سطح خونی بیمار، سبب انحراف وضعیت بالینی بیمار می گردد (۱۰،۹). تعیین غلظت دارو در خون در دو زمان موسوم به *Peak* (۸-۱ ساعت پس از مصرف دارو) و *Trough* (۱۲ ساعت پس از مصرف یا قبل از مصرف دوز بعدی) صورت می گیرد ولی نظر اکثریت محققین بر ارتباط سطح *Trough* با وقایع بالینی بیمار است. در حال حاضر ارزیابی سطح دارو که به *TDM* موسوم است به عنوان بهترین روش تجویز دارو است زیرا *TDM* همه تغییرات موجود در سطح جذب، توزیع، متابولیسم و دفع را در نظر گرفته و عوامل مداخله گر را حذف می کند، برای *TDM* نیز سطح *Trough* دارو پیشنهاد می شود (۱۰،۹،۸،۷). هدف این مطالعه بررسی و ارزیابی دوزهای مختلف داروی مورد استفاده گیرندگان پیوند کلیه و بررسی غلظتهای خونی *Peak* و *Trough* همراه با توجه به عوامل مداخله گر و بررسی پارامترهای بیوشیمیایی و اندکسهای هماتولوژیک برای تعیین دریچه های

مصرف آخرین دوز سیکلوسپورین بمنظور تعیین سطح *Peak* دارو و انجام آزمایشات بیوشیمیایی و هماتولوژی ، بار دوم نیمساعت قبل از تجویز دوز بعدی سیکلوسپورین بمنظور تعیین سطح *Trough* خونگیری انجام شد . در هر نوبت بیمار توسط پزشک متخصص معاینه شده و اطلاعات بالینی شامل فشارخون سیستولیک و دیاستولیک ، دوز مصرفی سیکلوسپورین ، وزن بیمار و سایر داروهای مصرفی و وضعیت عمومی عضو پیوندی چه از نظر وقوع رد پیوند یا عوارض توکسی سیتی مورد بررسی قرار گرفت. جهت تعیین سطح سیکلوسپورین از روش *RIA* و با استفاده از کیت های *Immunotech* ساخت آمریکا چکسلواکی و کیت *Inestar* ساخت آمریکا استفاده شد که اختلاف این دو کیت در اندازه گیری اختصاصی یا غیر اختصاصی سیکلوسپورین است . بدین معنی که کیت اول می تواند سیکلوسپورین خالص باضافه متابولیت های آنرا اندازه گیری کند و در کیت دوم بطور اختصاصی فقط سیکلوسپورین خالص تعیین می گردد .

یافته های پژوهش

هدف اصلی این تحقیق بررسی غلظت خونی *CSA* در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه بمنظور تنظیم دوز مناسب دارو و یافتن یک محدوده درجه درمانی مناسب در مواقع

مصرف آخرین دوز سیکلوسپورین بمنظور تعیین سطح *Peak* دارو و انجام آزمایشات بیوشیمیایی و هماتولوژی ، بار دوم نیمساعت قبل از تجویز دوز بعدی سیکلوسپورین بمنظور تعیین سطح *Trough* خونگیری انجام شد . در هر نوبت بیمار توسط پزشک متخصص معاینه شده و اطلاعات بالینی شامل فشارخون سیستولیک و دیاستولیک ، دوز مصرفی سیکلوسپورین ، وزن بیمار و سایر داروهای مصرفی و وضعیت عمومی عضو پیوندی چه از نظر وقوع رد پیوند یا عوارض توکسی سیتی مورد بررسی قرار گرفت. جهت تعیین سطح سیکلوسپورین از روش *RIA* و با استفاده از کیت های *Immunotech* ساخت آمریکا چکسلواکی و کیت *Inestar* ساخت آمریکا استفاده شد که اختلاف این دو کیت در اندازه گیری اختصاصی یا غیر اختصاصی سیکلوسپورین است . بدین معنی که کیت اول می تواند سیکلوسپورین خالص باضافه متابولیت های آنرا اندازه گیری کند و در کیت دوم بطور اختصاصی فقط سیکلوسپورین خالص تعیین می گردد .

الف) روند تغییرات هر پارامتر در مدت شش ماه پیگیری بیماران :

متغیرهای *CTW, Ct, CPW, CP* در این مدت بطور معنی داری روند افزایشی داشته و متغیرهای *Cd* ، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک کاهش معنی داری را نشان می دهند . روند تغییر *Cd* با توجه به جنسیت اختلاف معنی داری داشته و در زنان نسبت به مردان کاهش بیشتری نشان می دهد .

ب) ارتباط بین *CPW* و *CTW* با سن بیماران :

برای پاسخ به این پرسش که آیا سن عامل مؤثری در کلیرانس دارو می باشد یا خیر و این

سنین ۲۵، ۳۲، ۴۰، ۴۵ سالگی تحت نظر قرار گرفت و برای CPW (جدول ۱) و CTW (جدول ۲) با توجه به حدود اطمینان (P) بیشترین اختلاف معنی دار در کلیانس دارو در دو طرف سن ۳۲ سالگی بدست آمد.

گروههای سنی متفاوت به صورتهای مختلفی انجام می پذیرد، مجموع CPW و CTW در شش نوبت بر تعداد نوبتها تقسیم شده و متغیرهای CPWT و CTWT برای گروههای مختلف سنی

جدول (۱). بررسی ارتباط بین CPW و سن بیماران گیرنده پیوند کلیه

CPWT<,> ۲۵ Years	→	P=۰,۱۹۶...NS
CPWT<,> ۳۲ Years	→	P=۰,۰۱۶...S
CPWT<,> ۳۵ Years	→	P=۰,۰۲۵...S
CPWT<,> ۴۰ Years	→	P=۰,۰۲۹...S
CPWT<,> ۴۵ Years	→	P=۰,۱۷۵...NS

جدول (۲). بررسی ارتباط بین CTW و سن بیماران گیرنده پیوند کلیه

CPWT<,> ۲۵ Years	→	P=۰,۱۴۵...NS
CPWT<,> ۳۲ Years	→	P=۰,۰۱۷...S
CPWT<,> ۳۵ Years	→	P=۰,۰۲۵...S
CPWT<,> ۴۰ Years	→	P=۰,۰۲۹...S
CPWT<,> ۴۵ Years	→	P=۰,۱۷۵...NS

هم مقایسه گردد. جدول ۳ و ۴ ارتباط بین دوز سیکلوسپورین و سطوح CP و CT را در طول

مدت مطالعه نشان می دهد. بیماران به سه گروه کمتر از ۳ mg/kg، بین ۳-۶ mg/kg و بیشتر از ۶ mg/kg تقسیم شدند و همانطور که مشاهده می شود در هر دو بررسی P و CT طیف وسیعی از غظتهای خونی سیکلوسپورین با دوزهای یکسان وجود دارد. در آنالیزهای دیگری ارتباط بین دوزهای دارو و سطوح CP و CT برای هر نوبت پیگیری و ارتباط بین دوز دارو و سطوح Cp و CT با توجه

ج) ارتباط بین دوز مصرفی سیکلوسپورین با سطوح CP و CT:

یکی از اهداف تحقیق این مطلب بود که آیا نحوه تجویز دارو بر حسب وزن صحیح بوده و منجر به ایجاد سطوح یکسانی از دارو در خون می گردد؟ یعنی افراد با نسبتهای مساوی دوز دارو به وزن، دارای مقادیر مساوی غلظت دارو در خون می باشند؟ برای رسیدن به این هدف راههای متعددی وجود دارد، یکی اینکه افراد بر حسب دوز مصرفی به گروههایی تقسیم شوند و سپس سطح CP و CT آنها با

به تقسیم بندی سنی بیماران انجام گرفت که خودداری می گردد .

مونیتو رینگ سیکلو سپورین A در گیرندگان پیوند کلیه بمنظور تنظیم غلظت دارو

6

جدول (۳) . ارتباط بین دوز سیکلوسپورین و سطوح CP در طول مدت مطالعه

گروه	CdWT (mg/kg)	تعداد N	Mean CP	SE	Max	Min	Unit
۱	<= ۳	۱۹	۱۷۴	۱۴۶	۲۱۷۰	۱۱۸	Ng/ml
۲	۳-۶	۱۶۶	۱۰۸۳	۴۰	۶۱۳۲	۱۷۶	Ng/ml
۳	>= ۶	۱۸	۱۰۹۰	۴۵۶	۴۷۸۷	۱۳۶	Ng/ml

$$P_{1و2}=(0/0.3) \text{ و } P_{1و3}=(0/0.22) \text{ و } P_{2و3}=(0/1.21)$$

جدول (۴) ارتباط بین دوز سیکلوسپورین و سطح CT در طول مدت مطالعه

گروه	CdWT (mg/kg)	تعداد N	Mean CT	SE	Max	Min	Unit
۱	<= ۳	۱۸	۲۸۱	۵۰	۷۲۸	۱۰	Ng/ml
۲	۳-۶	۱۶۲	۳۸۶	۲۳	۲۸۶۳	۳۲	Ng/ml
۳	>= ۶	۱۷	۲۶۱	۲۵	۴۹۷	۱۰۲	Ng/ml

$$P_{1و2}=(0/0.41)$$

د) ارتباط بین عملکرد مناسب کلیه پیوندی و سطوح CP و CT دارو در خون تام :

محدوده درمانی آن و میانگین غلظتهای CP و CT و محدوده آن بدست آمد .
از ۲۲۸ مورد اندازه گیری CP و CT تعداد ۱۳۳ مورد آن در بیماران با وضعیت بالینی نرمال و عملکرد مناسب عضو پیوندی صورت گرفته و نتایج زیر بدست آمد :

برای این منظور کلیه بیماران که به هر نحوی دارای عارضه ای در عضو پیوندی بودند از فهرست خارج شده و فقط بیماران که در طول مدت مطالعه از سلامت و کارکرد مناسب کلیه پیوندی بهره مند بودند مورد بررسی قرار گرفتند ، در این افراد میانگین دوز دارو و

Therapeutic Range CP = ۵۲۰-۱۴۴۶ ng/ml

Therapeutic Range CT = ۱۹۷-۴۹۳ ng/ml

Therapeutic Range CdWT = ۳/۰۲-۵-۸۲ ng/ml

تأثیر دوز دارو و سموم و عروق می باشد (۸،۷).

آن بر روی متابولیسم کبدی باشد (۸،۷). تغییرات در CT به علت ارتباط واقعی تر با علایم بالینی بیمار از اهمیت بیشتری برخوردار است (۷، ۱۴، ۱۵). افزایش CT و CTW با نوسانات نامنظم علی‌رغم کاهش دوز دارو به مصرف طولانی مدت و کاهش ظرفیت اندامها و بافتهای بدن برای حمل و نگهداری آن مربوط می شود. سیکلوسپورین با ایجاد واژوکنوستریکشن سیستمیک عروقی شریانچه های کلیوی سبب افزایش فشارخون می گردد (۵، ۷، ۸) ولی در این تحقیقات وضعیت متفاوتی مشاهده می شود و فشار سیستمولیک و دیاستولیک کاهش دارند. این مسئله از یکسو به دلیل کاهش دوز مصرفی دارو در طول مدت مطالعه و از طرف دیگر استفاده از داروهای کاهنده فشارخون نظیر آتنولول و نفیدپین بجهت پروفیلاکسی از عوارض نامطلوب دارو بوده است.

در تحقیقات مختلف عنوان شده است که با افزایش سن، قدرت متابولیسم کبد در متابولیزه کردن داروها و سموم کاهش می یابد و بویژه در مطالعاتی که بر روی کلیرانس سیکلوسپورین بر حسب سن صورت گرفته، مرز سنی در اختلاف تصفیه دارو از بدن ۴۵ سالگی می باشد (۷، ۸، ۹، ۱۸). در این تحقیقات ۳۲ سالگی نقطه عطف اختلاف در کلیرانس دارو تعیین شده که نشاندهنده تفاوت کلیرانس دارو در نژاد با نتایج بدست آمده از تحقیقات محققین اروپائی می باشد.

بهر جهت به نتایج فوق می توان نتیجه گرفت:

بود که در محدوده های غلظت $Peak$ و $Trough$ با استفاده از کیت اندازه گیری سیکلوسپورین و متابولیت های آن به روش $NS.mo/RIA$ وضعیت سرکوب سیستم ایمنی مطلوب بوده و اکثریت بیماران صرفنظر از تغییرات فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی دارو از انحراف به سمت رد پیوند یا عوارض توکسی سیتی مصون بمانند.

در ادامه همین بررسی با استفاده از کیت اختصاصی سیکلوسپورین که دارو را بدون متابولیت های آن اندازه گیری می کند، برای سطح $Trough(CT)$ مقدار غلظت $3.01 ng/ml$ - ۸۱ به عنوان درجه درمانی بدست آمد.

بحث و نتیجه گیری

در تمام مراکز پیوند در روزها و هفته های اول بعد از پیوند مقادیر بالائی از دارو استفاده می شود و سپس بخاطر جلوگیری از عوارض توکسی سیتی و بهبود وضعیت عضو پیوندی و کم شدن احتمال رد پیوند، دوز مصرفی کاهش می یابد (۵، ۱۶، ۱۷). افزایش و کاهش پارامترهای قسمت الف تا حدودی به دوز مصرفی دارو بستگی داشته و در هر مورد تابع موارد خاصی می باشد که ناشی از اختلافات فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی بین افراد و حتی اختلافات متابولیسمی در یک فرد در مواقع مختلف می باشد (۷، ۸، ۹، ۱۰). افزایش CP و CPW با توجه به کاهش تدریجی دوز دارو می تواند به

در مقالات متعددی عنوان شده که دوزهای مشابه و حتی یکسان از سیکلوسپورین در افراد مختلف به علل اختلافات فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی منجر به ایجاد سطوح خونی متفاوتی از دارو می گردند

مونیته رینگ سیکلو سپورین A در گیرندگان پیوند کلیه بمنظور تنظیم غلظت دارو

این دارو بر اساس وزن، سطح بدن نمی تواند بدرستی جوابگوی نیازهای مختلف بوده و از انحراف درمان جلوگیری کند و همین مسئله اهمیت مونیتورینگ مکرر سیکلوسپورین در هر فرد را به علت پروفیل مستقل پاسخ به دارو توجیه می کند. در این مطالعه نیز همانطور که از جدول ۵ مشخص است روند افزایش CP و CT وابسته به افزایش سطح دوز دارو عمومیت داشته ولی مطلق نیست و موارد متعددی از نقض این روند دیده می شود. توجه به مقادیر حداقل و حداکثر در جدول ۳ نشان دهنده این واقعیت است که دوزهای مشابه و نزدیک به هم سیکلوسپورین چه طیف وسیعی از غلظتهای CP و CT را ایجاد می نمایند. بنابراین تنها راه مطمئن برای درک صحیح وضعیت دارو و مناسب بودن دوز مصرفی دارو، مونیتورینگ سیکلوسپورین در فواصل زمانی مشخص و بخصوص روزها و هفته های اولیه بعد از پیوند بمنظور تعیین دوز و سطح خونی مناسب دارو می باشد.

در مطالعاتی که بر روی اندازه گیری غلظت خونی سیکلوسپورین به روش RIA انجام گرفته است برای غلظت Trough در خون تام با روش NS.mo/RIA محدوده زمانی ۸۰۰-۳۰۰ و توسط روش S.mo/RIA برابر ۴۰۰-۱۵۰

پیشنهاد گردیده است (۹،۸). در تحقیقات دیگری (۲۰،۱۴) نشان داده شده که غلظت خونی Trough سیکلوسپورین کمتر از این مقادیر، با افزایش ریسک ابتلا به عوارض رد پیوند کلیه را همراه دارد. اما در مطالعه افزایش غلظت دارو در بیماران پیوند کلیه با روش NS.mo/RIA برابر ۱۰،۹،۸،۷ می گردد (۱۰،۹،۸،۷).

محدوده درمانی غلظت دارو در پلاسما نیز مورد بررسی های متعددی قرار گرفته (۲۰،۱۵،۱۴،۱۱،۸،۷) و به اعتقاد اکثر محققین این محدوده درمانی در روش NS.mo/RIA برابر ۲۵۰-۱۰۰ و در روش S.mo/RIA برابر ۱۵۰-۵۰ می باشد. تحقیقاتی نیز که با استفاده از آنتی بادیهای پلی کونال انجام شده محدوده های درمانی ۸۰۰-۲۰۰ در خون تام و ۲۵۰-۱۰۰ را در سرم پیشنهاد می کند (۹،۸).

در این تحقیقات همانطور که گفته شد محدوده درمانی مناسب برای سطح Peak، ۱۴۴۶-۵۲۰ و برای سطح Trough ۴۹۳-۱۹۷ بدست آمد که در مقایسه با تحقیقات گذشته که در بالا اشاره شد بمراتب کمتر است. همچنین در بسیاری از مطالعات گذشته (۲۲،۱۷،۱۶) مناسب ترین دوزی از سیکلوسپورین که بتواند با موفقیت سیستم ایمنی را سرکوب کرده و همچنین از عوارض توکسیک دارو نیز جلوگیری نماید بسته به مدت زمان بعد از پیوند، متفاوت گزارش شده است. به عقیده برخی از محققین (۵) دوز

شد محدوده دوز بین $3-6 \text{ mg/kg}$ به عنوان ایمن ترین دوز توصیه گردیده است (۲۲،۲۱). نهایتاً با توجه به نتایج تحقیقات گذشته و نتایج حاصل از این مطالعات می توان بیان داشت که گیرندگان پیوند کلیه در ایران (استان فارس) نسبت به بیماران اروپائی و آمریکائی، هم به دوزهای کمتری از دارو نیاز داشته و هم سطح خونی دارو در غلظتهای پائین تر می تواند منجر به سرکوب مناسب سیستم ایمنی گردد.

تقدیر و تشکر

از گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی شیراز و همکاری صمیمانه سرکار خانم دکتر فرجادیان، خانم دکتر درودچی و بخش پیوند اعضای بیمارستان نمازی شیراز و سرکار خانم جان قربان کمال تشکر و سپاسگزاری ابراز می گردد.

شروع درمان تا پانزده روز اول $8-10 \text{ mg/kg}$ بوده و سپس بتدریج کاسته می گردد تا به دوز نگهدارنده $3-6 \text{ mg/kg}$ برسد (۲۲،۱۷). مسئله دیگر که سبب می گردد دوز مصرفی سیکلوسپورین نسبت به سالهای گذشته کاهش چشمگیری داشته باشد استفاده از رژیم های درمانی چند دارویی است (۱۶) در رژیم *dual therapy* که توسط *Starzl* پیشنهاد شد استفاده از استروئیدها همراه سیکلوسپورین پیشنهاد گردید و رژیم *Triple therapy* که توسط *minnesota* پیشنهاد گردید استفاده از آزاتیوپرین به همراه دو داروی دیگر توصیه شده بود و در رژیم *Quadruple therapy* که توسط گروه تحقیقاتی *Summer* ارائه گردید استفاده از *ALG* را به همراه سه داروی قبلی توصیه کرده بودند (۱۶) در حال حاضر در اکثریت مراکز پیوند از رژیم سه دارویی استفاده می شود و همانطور که در این تحقیقات نیز دیده

References:

1. WADE J.A.; *New molecular approaches to tissue typing; Transplantation proceedings*, 1996, 28:2022-2023.
2. BARBUTO J.A.M., AKPORIAYE E.T. & HERSH E.V. ;
Immunopharmacology .In basic and clinical pharmacology; , 1998, PP. 916-941. Edited by B.G. Katzung . Stamford : Appleton & Lange.
3. KAWABATA T.T. & , 1994, MUNSON A.E.; *Immunopharmacology .In human pharmacology*; pp . 597-614. Edited by T . M . Brody , J . Larner , K . P . Minneman, H.C. Neu. Missouri : St . louis .
4. WINKELSTEINA.; *Immunopharmacology .In Essential of pharmacology*; , 1992, pp. 447-457. Edited by C . M . smith , R . M . reynard . philadelphia : WB . Sunders Company .
5. SAYEGH M.H. & CARPENTER, C.B.; *Renal Transplantation . In clinical Immunology , principle and practice* ; 1996, vol . 2 , pp . 1608-1621 . edited by R . R . Rich . Missouri : ST . Louis .
6. AKAJIMA , H . & OKA , T .; *The inhibition of T -cell – receptor- Induced fas ligand upregulation by cyclosporine and FK506* ; 1996, *Transplantation proceedings* 28 : 1052-1055.
7. AHAN, B.D.; *Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. Transplantation* ; 1988, 46: 457-476.
8. YEE, G.C & SALOMON , D. R .; *Cyclosporine. IN Applied pharmacokinetic, principles of therapeutic drug monitoring* ; 1992, pp . 281-284-40, Edited by W. E. evans , S.J. Schentage , W .J. Jusko, Applied Therapeutic INC . USA .
9. KAHAN, B.D.; *Cyclosporine* 1989, *The new England journal of medicine* 321 : 1725-1738.
10. KAHAN, B.D . & GREVEL , J .; *Optimization of cyclosporine Therapy in renal transplantation by a pharmacokinetics strategy* ; *Transplantation*, 1988, 46:631-644.
11. SUGITO , K . Morozumi , K . & OIKAWA , T . ; *A comparative Study of clinicopathologic characteristics of renal allografts under cyclosporine*

and FK506 Immunosuppression. *Transplantation proceedings*, 1996; 28 : 1335 - 1337.

12. MIHATSOH, M. J. , KYO , M. , MORAZUMI , K. et al . ; the side – effects of cyclosporine A and Tacrolimus ; 1998; *Clinical Nephrology* . 49 : 356- 363.

13. DOLLERY, S.C.; *Cyclosporine A: In Therapeutic drugs* . vol . 1 , 1991 pp. C373-C376. Edited by S.C. Dollery. London; Churchill Livingstone.

14. SAVOLDI, S. , MALORCA , R., MADERNA, M. et al . ; LOW Inpatient variability of blood cyclosporine levels is correlated with excellent graft survival; 1997, *Transplantation proceedings* . 29 : 288- 289.

15. JONSON , E.M. , CANAFAX , D . M . , GILLINGHAM , K . et al . ; Do early cyclosporine levels affect the incidence of acute rejection; 1996, in *renal Transplant recipients* . *Transplantation proceedings* . 28 : 879.

16. PFAFF, W.W., HOWARD , R . J. PATTON, P.P. et al . ; Toward optimal induction with cyclosporine therapy; 1996, *Transplantation proceedings* . 28 : 2104- 2110.

17. HILBRANDS, L.B., HOITSMA, A . J . & KOENE , R.A.P.; Randomized, prospective trial of cyclosporine monotherapy versus azathioprine–prednisone from three months after renal transplantation; 1996; 61: 1038- 1046.

18. KAHAN , B.D., KRAMER, W.G., WIDWMAN, et al ; Demographic factors affecting the pharmacokinetics of cyclosporine by radioimmunoassay; 1986, *Transplantation* , 41: 459- 464. *estimated Cyclosporine*

19. NISHIMURA, M. , YAMADA , K., MATSUSHITA , K . et al ; . Changes in Trough levels of blood cyclosporine and graft function of a kidney Transplant recipient with onset of hypothyroidism after transplantation; 1996, *Transplantation* . 62: 1509- 1511.

20. KAHAN, B.D.; *pharmacokinetic Consideration in the Therapeutic application of cyclosporine in renal transplantation*; 1996, *transplantation proceedings* 28 : 2143- 2146.

۲۱. AHEN, M.S. , HA. J , YUN , I.J., et al; To keep a stable therapeutic level of cyclosporine during the early posttransplant period is important in graft survival ; ۱۹۹۶, *Transplantation proceedings* ۲۸:۱۳۱۶- ۱۳۱۷.

۲۲. AMENABAR, J.J. , GOMEZ- ULLATE, P, GARCIA- LOPEZ , F. et al ; A randomized trial comparing cyclosporine and steroids with cyclosporine , azathioprine , and steroids in cadaveric renal transplantation; ۱۹۹۸, *Transplantation*. ۶۵:۶۵۳- ۶۶۱.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.