اهمیت سنجش سطح خونی سیکلوسپورین

از آنجایی که ایندکس درمانی سیکلوسپورین بسیار باریک می‌باشد لذا تعین غلظت خونی آن می‌تواند اهمیت بسزائی در امر درمان داشته باشد. همچنین به علت اختلاف موجود در فارماکوکینتیک این دارو در بین بیماران، پیش‌بینی دُز مورد نیاز امری مشکل می‌باشد. این اختلافات بعلت تفاوت در جذب - توزیع و کلیرانس دارو است.

سیکلوسپورین محلول در چربی است و اختلاف در توزیع و دفع آن تا حدودی ممکن است مربوط به توزیع آن در چربی بدن باشد. علاوه بر این حجم ظاهری توزیع آن در بیماران کبدی و کلیوی ممکن است متغیر باشد. مطلب دیگر که در توزیع این دارو مهم می‌باشد تمایل بسیار زیاد جهت اتصال به اریتروسیت‌ها و لیپوپروتئین‌های پلاسما است. در غلظت‌های خونی پائین (زیر ۸۰ نانومولار) و در مواقعی که بیمار مبتلا به نارسائی کلیوی باشد، نقش بخش متصل به پلاسما در توزیع و دفع دارو اهمیت بیشتری پیدا می‌کند. سیکلوسپورین در کبد متابولیزه می‌شود بنابراین در بیماران کبدی ممکن است کلیرانس دارو کاهش یابد. سیکلوسپورین و متابولیت‌های آن در صفرا ترشح می‌شوند و مقدار کمی از دارو از طریق ادرار دفع می‌گردد. بنابراین نارسائی کلیوی دفع سیکلوسپورین را تغییر نمی‌دهد.

تکنیک‌های اندازه گیری

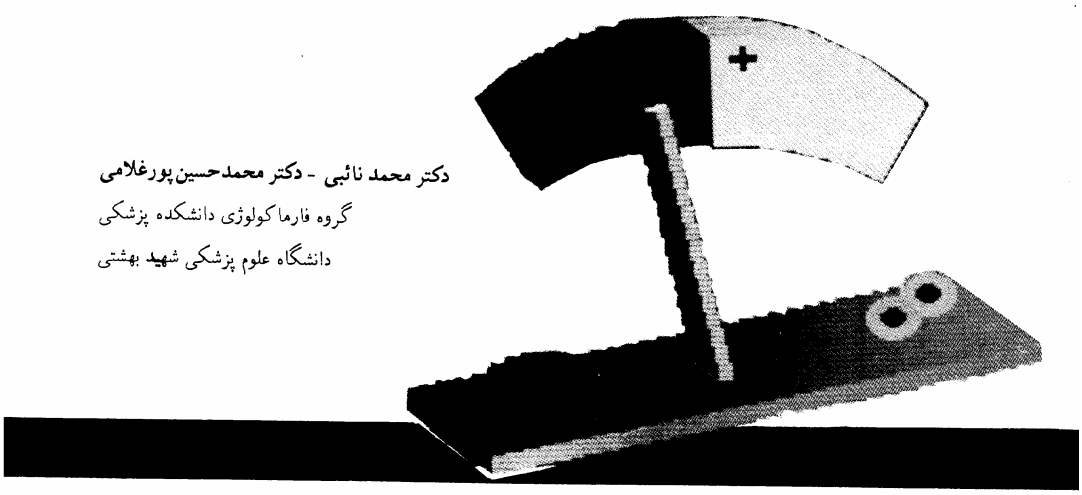
روش اندازه گیری سیکلوسپورین اهمیت بسیاری در مونیتور نمودن غلظت خونی دارد. دو عامل مهم می‌توانند در غلظت خونی سیکلوسپورین تاثیرگذار باشند:

۱- جزء خونی که برای سنجش بکار می‌رود (پلاسما - سرم یا خون کامل)

۲- نوع سنجش

نوع نمونه

توزیع سیکلوسپورین در اریتروسیت‌ها وابسته به حرارت می‌باشد. دارو بعد از نمونه‌برداری تمایل به اتصال به غشاء گویچه‌های سرخ دارد، بخصوص اگر نمونه تهیه شده خنک شده باشد. به همین دلیل برخی از محققین پلاسما یا سرم را در حرارت ۳۷° سانتیگراد از خون جدا می‌کنند و یا نمونه‌های خونی سرد شده را در شرایط ۳۷° سانتیگراد مورد آنالیز قرار می‌دهند.



دکتر محمد نائبی - دکتر محمدحسین پورغلامی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

روش دیگری که می‌تواند جایگزین دو روش فوق گردد اندازه گیری غلظت در خون کامل است که نیازی به تنظیم حرارت ندارد. در تهیه نمونه‌های خونی یا پلاسمایی سیکلوسپورین باید از EDTA به عنوان ضدانعقاد استفاده نمود.

نوع سنجش

دو تکنیک اندازه گیری اصلی برای تعیین غلظت سیکلوسپورین بکار می‌رود: رادیو ایمونواسی و HPLC. در رادیوایمونواسی ابتدا از آنتی‌بادی‌های غیراختصاصی استفاده می‌کردند و در اینجا مشکل واکنش متقابل با متابولیت‌های سیکلوسپورین وجود داشت. اخیراً از آنتی‌بادی‌های (مونوکلونال و پلی‌کلونال) اختصاصی سیکلوسپورین استفاده می‌شود که نتایج بدست آمده از این روش تکرارپذیر می‌باشد. درواقع نتایج حاصله از طریق روش بکارگیری آنتی‌بادی‌های اختصاصی مشابه نتایج بدست آمده از HPLC است. در روش HPLC می‌توان سیکلوسپورین را از متابولیت‌هایش تفکیک و اندازه گیری نمود. از آنجا که در روش HPLC تهیه نمونه و تکنیک اندازه گیری مشکلات زیادی را همراه دارد بنابراین، این روش نسبت به رادیوایمونواسی کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد.

تفسیر و بیان نتایج

بحث زیر براساس اندازه گیری غلظت دارو در خون کامل می‌باشد. زمانی که از اندازه گیری غلظت صحبت می‌شود باید به شرایطی از قبیل نوع سنجش و نوع نمونه بکار رفته در آزمایشگاه توجه نمود چون احتمالاً به علت تفاوتی که در روش و شرایط آنالیز دارو در آزمایشگاههای مختلف وجود دارد، نتایج اندازه گیری از نظر غلظت دارو در خون ممکن است از آزمایشگاهی به آزمایشگاه دیگر متفاوت باشد.

مشکلات موجود در تفسیر اثرات درمانی و سمی سیکلوسپورین

اطلاعات ما در مورد رابطه غلظت خونی با اثرات درمانی سیکلوسپورین محدود به مصرف آن جهت ممانعت از دفع ارگانهای پیوندی می‌باشد. هر چند اطلاعات در مورد غلظت‌های سمی این دارو ممکن

▣ سیکلوسپورین محلول در چربی است و اختلاف در توزیع و دفع آن تا حدودی ممکن است مربوط به توزیع آن در چربی بدن باشد.

است به تمامی موارد مصرف بالینی آن مرتبط گردد. در مراحل اولیه پیوند عضو یعنی زمانی که خطر دفع بیشتر است، تشخیص نشانه‌های که دال بر دفع عضو باشند مشکل بوده و از طرف دیگر به علت متغیر بودن غلظت دارو در بیماران مختلف پیش‌بینی غلظت خونی سیکلوسپورین نیز امری ساده و امکان‌پذیر نمی‌باشد. در نتیجه دراین شرایط اندازه گیری غلظت دارو در خون جهت برقراری غلظت مناسب درمانی و همینطور جلوگیری از بروز عوارض غلظت‌های سمّی امری ضروری می‌باشد. در مراحل بعدی وقتی که خطر دفع عضوکمترمی‌شودانجام آزمایشات چگونگی عملکرد عضوی، ایندکس بهتری برای ارزیابی خطر دفع عضو می‌باشند و در نتیجه نیاز به مونیتور نمودن غلظت خونی دارو کمتر می‌شود. البته در شرایط خاص پیوند کلیه، استفاده از تست‌های عملکرد کلیوی در تشیص نشانه‌های دفع عضو غیرممکن است چون که این نشانه‌ها می‌تواند به علت دفع عضو پیوندی و یا آسیب‌های کلیوی ایجاد شده توسط خود سیکلوسپورین باشد. در این مواقع اندازه گیری غلظت خونی سیکلوسپورین از ارزش زیادی برخوردار است. آیا رابطه‌ای بین غلظت خونی و اثرات درمانی و سمی سیکلوسپورین وجود دارد؟: در مطالعات انفرادی، غلظت درمانی سیکلوسپورین رابطه بسیار خوبی را با اثر درمانی آن در متوقف کردن دفع حاد عضو پیوندی نشان داده است. با وجود این زمانی که مطالعات مختلف با هم مقایسه می‌شوند اختلاف زیادی در غلظت خونی سیکلوسپورین که موجب افزایش احتمال خطر دفع پیوند می‌گردد، وجود دارد. این اختلاف بین اثر و غلظت دارو ممکن است بعلت اختلاف در روش اندازه گیری و یا متفاوت بودن زمان مطالعه بعد از انجام عمل پیوند باشد. به نظر می‌رسد که طی ۶ ماهه اول پیوند، غلظتهای خونی حداقل (trough) زیر ۲۰۰-۸۰ نانومول در لیتر می‌تواند با افزایش خطر دفع عضو همراه باشد. البته این مقدار ممکن است تا حدودی بستگی به آزمایشگاه آنالیزکننده نیز داشته باشد. بعد از ۶ ماه مصرف ممکن است غلظت‌های پائین‌تر دارو نیز اثربخشی لازم را ایجاد نماید.

در مورد رابطه غلظت خونی دارو و پاسخ درمانی در پسوریازیس اطلاعات کمتری وجود داشته ولی شواهد موجود حکایت از آن دارند که احتمالاً بین این دو رابطه مناسبی‌وجودندارد.البته خطر بروز اثرات سمّی با افزایش غلظت خونی دارو زیاد می‌شود، به نحوی که در غلظت‌های خونی بالای ۳۳۰-۱۷۰ نانومول در لیتر احتمال سمیت کلیوی و کبدی افزایش می‌یابد.

آیا سیکلوسپورین بر اثر متابولیزم به متابولیت‌های فعال تبدیل می‌شود؟: سیکلوسپورین به ترکیبات متعددی متابولیزه می‌شود که برخی از آنها ممکن است اثرات درمانی و یا سمّی داشته باشند. با وجود این سهم آنها در فعالیت دارو احتمالاً کمتر از ۲۰ درصد است. با استفاده از روشهای اختصاصی این متابولیت‌ها قابل تفکیک می‌باشند ولی به طور دقیق مشخص نیست که این متابولیت‌ها تا چه حد در بروز اثرات درمانی دارو اهمیت دارند.

■ خطر بروز اثرات سمی با افزایش غلظت خونی دارو زیاد می‌شود، به نحوی که در غلظت‌های خونی بالای ۳۳۰-۱۷۰ نانومول در لیتر احتمال سمیت کلیوی و کبدی افزایش می‌یابد.

فاکتورهای موثر بر غلظت خونی

همانطوری که قبلاً توضیح داده شد اختلاف در توزیع دارو می‌تواند موجب اختلاف در غلظت خونی سیکلوسپورین شود. علاوه بر آن فاکتورهای دیگری نیز می‌توانند در تغییر غلظت خونی دخالت داشته باشند.

تغییر در جذب: جذب دارو از دستگاه گوارش متغیر بوده و به طور متوسط حدود ۳۰٪ است. حرکات معدی - روده‌ای برجذب دارو تأثیرگذار بوده و اسهال جذب دارو را کاهش می‌دهد. جذب دارو همچنین به حضور نمک‌های صفراوی نیز وابسته می‌باشد. در نتیجه کاهش ترشح صفرا و یا هدایت آن به بیرون از بدن، جذب دارو کم خواهد گشت. تغییر در دفع: زمانی که نقص شدیدی در عملکرد کبدی وجود داشته باشد، به دلیل تغییرات فعالیت آنزیمی و یا به دلیل کاهش جریان خون کبدی، کلیرانس سیکلوسپورین نیز کاهش می‌یابد. در بچه‌ها دفع سیکلوسپورین سریع‌تر از بالغین است. از آنجائیکه این دارو توسط آنزیم‌های سیتوکروم P450 از نوع P4503A متابولیزه می‌شود بنابراین داروهای مهارکننده آنزیمی چون کتوکونازول سایمتیدین و ماکرولیدها (بخصوص اریترومایسین)، متابولیسم دارو را کاهش می‌دهند و برعکس القاءکننده‌های آنزیمی نظیر ریفامپین -فنی توئین و کاربامازپین متابولیسم دارو را افزایش می‌دهند.

دیگر عوامل مؤثر بر نتایج

غلظت خونی از سیکلوسپورین که موجب بروز سمیت کلیوی می‌گردد در حضور داروهای نفروتوکسیک دیگر چون آمفوتریسین و آمینوگلیکوزیدها، تغییر پیدا می‌کند، بدین معنا که در حضور اینگونه داروها اثرات سمی سیکلوسپورین بر کلیه با غلظتهای پائین‌تری ظاهر می‌شوند.

استفاده از غلظت‌های خونی

بعد از پیوند عضو و شروع درمان با سیکلوسپورین، اندازه‌گیری غلظت سیکلوسپورین به منظور دستیابی به غلظت درمانی مورد نظر امری ضروری می‌باشد. جهت بدست آوردن غلظت موردنظر، اندازه‌گیری غلظت دارو هر ۲ روز یکبار و به مدت ۲ هفته صورت می‌گیرد. بعد از آن غلظت دارو را باید در مواردی که علایم دفع پیوند یا علائم مسمومیت دیده می‌شود اندازه‌گیری نمود. در پیوند کلیه، اندازه‌گیری غلظت خونی دارو برای تشخیص دفع پیوند و همین طور علایم درمان نامناسب دارویی،مهم می‌باشد.

در درمان درازمدت معمولاً مانیتورینگ از طریق اندازه‌گیری عملکرد اعضاء (به عنوان مثال کلیرانس کراتینین در پیوند کلیه) صورت می‌گیرد. در مواردی که جهت پائین بردن غلظت خونی دارو نیاز به کاهش دوز مصرف دارو باشد می‌توان با اندازه‌گیری غلظت خونی دارو دوزاژ مطلوب را مشخص نمود.

در صورت مشکوک بودن به مسمومیت با

▣ معمولاً در مواردی که فواصل مصرف سیکلوسپورین ۱۲ یا ۲۴ ساعت است، بهترین زمان اندازه‌گیری، قبل از مصرف دوز صبح می‌باشد.

دارو، اندازه‌های غلظت خونی سیکلوسپورین می‌تواند مسئله را مشخص نماید. این روش همچنین در مواردی چون استفاده از صفرای خارجی بعد از جراحی کبد (توسط لوله‌های T)، اسهالهای مزمن (به عنوان مثال واکنش عضو پیوندی علیه میزبان بعد از پیوند مغز استخوان) و در تداخل‌های دارویی سودمند می‌باشند. در مواردی که دوز مصرفی دارو تغییر می‌یابد، غلظت خونی را باید ۲ روز بعد یعنی بعد از رسیدن به حالت ثابت (کفه) اندازه گیری نمود. در بیمارانی که نیمه عمر دارو طولانی‌تر از حد طبیعی است (به عنوان مثال بیماران کبدی) برای رسیدن به حالت ثابت زمان طولانی‌تری موردنیاز خواهد بود. در اندازه گیری غلظت خونی سیکلوسپورین، حالت کلینیکی بیماران را در نیز باید در نظر گرفت. به عنوان مثال اگر در طول درمان با دارو عضو پیوندی از نظر عملکرد در وضعیت مساعدی قرار داشته باشد در این حالت دیگری نیازی به تغییر دوز مصرفی بیمار جهت رسیدن به غلظت درمانی وجود نخواهد داشت.

CASE HISTORY

۱- یک مرد ۳۶ ساله که پیوند کبدی موفقیت‌آمیز داشت، بعد از مدتی دچار اختلال در عملکرد کلیه گردید. بعد از اندازه گیری غلظت خونی دارو مشخص شد که غلظت خونی دارو بالا بوده (250 nmol/L) و لذا با کاهش سیکلوسپورین اختلال در عملکرد کلیوی بیمار برطرف شد.

این مورد تجربی نشان می‌دهد که اختلال در عملکرد کلیوی بیمار به علت دُز بالای دارو بوده است.

۲- یک زن ۲۹ ساله که پیوند کلیه در وی موفقیت‌آمیز بود، ۴ ماده بعد بتدریج دچار اختلال در عملکرد کلیوی گردید. در نمونه‌های خونی بیمار آثاری از سیکلوسپورین دیده نشد و بعداً معلوم شد که بیمار به علت ایجاد پرمویی در ناحیه صورت (عارضه دارو)، مصرف سیکلوسپورین را قطع کرده بود. بعد از اینکه خطرات عدم مصرف دارو به بیمار توضیح داده شد بیمار مجدداً درمان را شروع نمود.

این مثال نشان می‌دهد که اندازه گیری غلظت خونی دارو در تشخیص پذیرش (Compliance) نیز مفید می‌باشد.

زمان اندازه گیری

نمونه گیری جهت اندازه گیری غلظت خونی سیکلوسپورین باید درست قبل از مصرف نوبت بعدی دارو صورت گیرد. از طرف دیگر به علت متغیر بودن کینتیک سیکلوسپورین در طول روز، در هر بیمار باید نمونه‌های خونی را در یک زمان مشخصی تهیه نمود. معمولاً در مواردی که فواصل مصرف سیکلوسپورین ۱۲ یا ۲۴ ساعت است. بهترین زمان اندازه گیری، قبل از مصرف دُز صبح می‌باشد.

مأخذ:

Reynolds, D.J.M. & Aronson, J.K.: Cyclosporine, BMJ, 6860: 1491-1494, 1992.