

А. С. Сингин

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРЕПАРАТА ЦИКЛОПЛАТАМ

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Разработана популяционная фармакокинетическая модель нового противоопухолевого препарата циклоплатам с применением непараметрического метода максимального правдоподобия (Nonparametric Expectation Maximization) и моделирования по Байесу при введении циклоплатам методом короткой (около 0,5 ч) инфузии. На основании разработанной популяционной модели получены индивидуальные фармакокинетические параметры для каждого больного при введении препарата циклоплатам в режиме короткой (около 0,5 ч) инфузии с различными дозами. Разработанные популяционные байесовские модели позволяют осуществить клинический мониторинг у каждого больного и корректировать дальнейшее лечение. Терапия «средними» дозами может сопровождаться значительной токсичностью, вплоть до необратимых изменений в организме, приводящих к летальному исходу.

Ключевые слова: циклоплатам, фармакокинетика, популяционная фармакокинетическая модель.

Успех химиотерапии злокачественных новообразований с применением препаратов, отличающихся узким терапевтическим коридором и высокой токсичностью, во многом зависит от точного выбора режима дозирования. Выбор оптимальных режимов дозирования очень важен для препаратов, у которых зона положительного эффекта расположена в непосредственной близости от зоны риска. В этих случаях применение средних доз препарата может приводить к непредсказуемым последствиям. В связи с этим оптимальная химиотерапия рака предполагает тщательный подбор режима дозирования для каждого конкретного пациента. К сожалению, подобный подход в химиотерапии рака до настоящего времени не разработан ни в России, ни за рубежом. Одной из главных причин такого положения является отсутствие четкого определения взаимосвязи между максимальной концентрацией препарата в крови, площадью под фармакокинетической кривой, наблюдаемым эффектом и токсичностью препарата. Кроме того, эффект противоопухолевых препаратов всегда проявляется через достаточно длительное время, что, в свою очередь, затрудняет осуществление терапевтического лекарственного мониторинга.

Однако в тех случаях, когда эффект может быть оценен достаточно быстро, например, в антибактериальной терапии, при использовании сердечно-сосудистых и психотропных препаратов, клинический мониторинг проводится достаточно успешно. Это стало возможным благодаря появлению новых подходов к моделированию фармакокинетических процессов, протекающих в организме человека.

В рамках таких подходов в Южно-Калифорнийском университете д-ром П. В. Джелифом и его сотрудниками разработан пакет программ USC*PACK. В состав пакета входят программы для параметрического (IT2B) и непараметрического (Nonparametric Expectation Maximization — NPEM) популяционного моделирования, которые на основании фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) исследований позволяют установить совокупные и пограничные вероятности плотности распределения (joint probability density function, J.P.D.F.) значений параметров выбранной модели и их статистические показатели (среднее значение, медиану, квантили, асимметрию и эксцесс, показатели дисперсии, коэффициенты вариации и др.).

Полученные распределения параметров ФК-модели лекарственного препарата и их статистические моменты могут быть введены в программу моделирования по Байесу (MB-программа), имеющуюся в составе пакета USC*PACK, и использованы для расчета индивидуальных режимов дозирования. Кроме того, такие вероятностные распределения позволяют выявить в исследуемой популяции пациентов подгруппы, значительно отличающиеся по своим ФК- и ФД-параметрам. Это позволяет прогнозировать ФК-параметры в организме конкретного больного, который может быть отнесен к определенной субпопуляции после предварительного введения заведомо нетоксичной дозы и определения концентрации препарата в сыворотке в одной точке с момента введения препарата. В этот момент могут быть обнаружены так называемые «медленные» и «быстрые» метаболиты. В дальнейшем назначенная терапия может корректироваться по мере получения новых данных у пациента. Это особенно важно для больных с быстрым изменением массы

тела или неустойчивой функцией почек. Применяемый метод оценки клиренса креатинина позволяет учитывать возможную нестабильность клиренса креатинина у каждого пациента.

Кроме того, в отличие от традиционных методов, расчеты с применением программы USC*PACK для определения оптимального режима дозирования не требуют обязательного выполнения условия достижения стационарного равновесия распределения препарата. Это позволяет проводить измерения концентрации препарата на самых ранних этапах терапии, учитывать реальные колебания концентрации препарата в интервале дозирования, при введении неравными дозами через неравные промежутки времени.

Далее программа рассчитывает индивидуальные кривые изменения концентрации препарата во времени и соответствующие им величины площади под ФК-кривой (AUC), которые можно соотнести с данными об изменении индивидуальной фармакодинамики (эффект, токсичность). Это позволяет выбрать индивидуальную терапевтическую цель, чтобы избежать чрезмерной токсичности и повысить эффективность проводимой терапии. Таким образом, происходит переход от «средних» терапевтических доз и режимов дозирования к индивидуализации химиотерапии на основе ФК- и ФД-моделирования.

В настоящем исследовании впервые была предпринята попытка применения методов популяционной фармакокинетики для описания ФК-процессов и сопутствующих им ФД-показателей для препарата циклоплатам, находящегося в настоящее время на III фазе клинического изучения.

Циклоплатам — s-малатоамин(циклопентиламин)платина(II) — новый отечественный противоопухолевый препарат из группы комплексных соединений платины второго поколения. По противоопухолевой активности на большинстве экспериментальных опухолей у животных циклоплатам превосходит известный препарат второго поколения карбоплатин и, на ряде штаммов, широко применяемый препарат первого поколения цисплатин. Циклоплатам активен на штаммах с приобретенной лекарственной устойчивостью к цисплатину. К настоящему времени в РОНЦ РАМН завершены I и II фазы клинических испытаний. Подтверждено отсутствие нефротоксичности циклоплатам, показанное в эксперименте. Получены положительные результаты лечения у больных с плоскоклеточным раком легких, раком яичников и шейки матки, мезотелиомой плевры и раком желудка. Изучение эффективности препарата проведено в режиме короткой инфузии в течение 0,5 ч.

Лимитирующей токсичностью циклоплатам является гематотоксичность: лейкопения (33%) и тромбоцитопения (11%).

Материалы и методы

Фармакокинетические исследования циклоплатам в клинике проведены у 8 больных в режиме короткой 0,5 ч инфузии. Дозы, режимы введения и статус больных при различных локализациях опухолей представлены в табл. 1.

Концентрацию препарата в фильтруемой части сыворотки (ФЧС) определяли хроматографически с предварительной дериватизацией диэтилдитиокарбаматом с целью увеличения чувствительности метода, поскольку препарат не содер-

жит фрагментов, способных к поглощению в ультрафиолетовой области. Метод описан нами ранее [1; 2; 3]. Расчет фармакокинетических параметров и их статистическая обработка осуществлялись с применением программы USC*PACK.

В настоящем исследовании для получения ФК-параметров для каждого пациента была применена программа NPEM, входящая в состав пакета программ USC*PACK, которая на основании имеющихся данных о концентрации препарата в любой момент времени (хотя бы в одной временной точке), используя алгоритм максимального правдоподобия, рассчитывает ФК-параметры для каждого больного и оценивает вероятность плотности распределения этих параметров для совокупности всех больных (популяции) — J.P.D.F. Эти первичные данные служат основой для создания популяционной модели для препарата с применением моделирования по Байесу.

Результаты и обсуждение

Результаты ФК-исследований при введении циклоплатам в режиме короткой внутривенной инфузии представлены в табл. 2 и на рис. 1—3. Анализ представленных в таблице данных и соответствующих им графиков (см. рис. 1—3) показывает, что ФК-параметры у разных больных отличаются значительной вариабельностью. Этот факт, конечно, не может вызвать удивление, однако еще раз подчеркивает, что лечение средними дозами очень далеко от оптимального и индивидуализация химиотерапевтического лечения онкологических больных является одним из важнейших направлений в химиотерапии рака.

В качестве примера на рис. 1 представлены ФК-кривые концентраций циклоплатам в центральной (левая шкала) и периферической (правая шкала) камерах больного №1. Данные были получены при проведении 1-го курса химиоте-

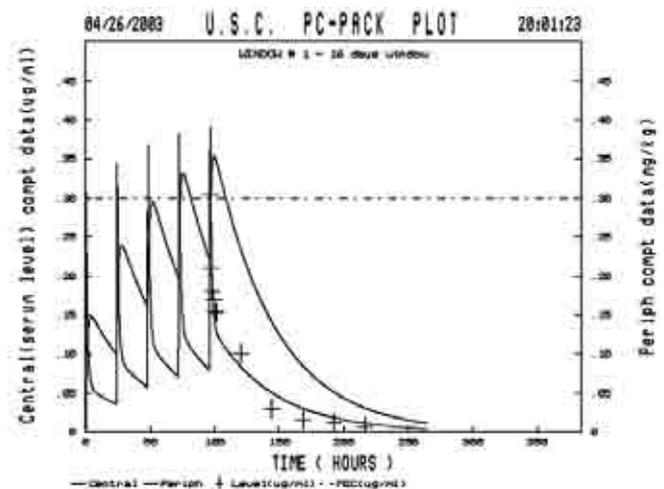


Рисунок 1. Концентрация циклоплатам в центральной (острые пики, по оси ординат слева) и периферической (плавные пики, по оси ординат справа) камерах при 5-кратной инфузии препарата.

Знак «+» означает полученные концентрации циклоплатам в ФЧС, мкг/мл.

рапии. При этом концентрация препарата определялась в 12 временных точках с момента окончания инфузии. Как видно из рис. 1, концентрации препарата, определенные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (указаны крестиками) и предсказанные моделью (сплошная линия), практически совпадают. Это свидетельствует о высокой корреляции между полученными и предсказанными моделью данными. Поэтому эти данные легли в основу разработки популяционной модели по Байесу для препарата циклоплатам. В последующем, после окончательной разработки модели было установлено, что модель работает очень хорошо. Критерием пригодности модели для конкретного препарата является байесовская объективная функция (Bayesian Objective Function — BOF), рассчитываемая по формуле:

$$BOF = \frac{\text{SUM}(C_{\text{obs}} - C_{\text{mod}})^2}{SD^2 C_{\text{obs}}} + \frac{\text{SUM}(P_{\text{pop}} - P_{\text{mod}})^2}{SD^2 P_{\text{pop}}},$$

где C_{obs} — концентрация препарата, определяемая в ФЧС; C_{mod} — концентрация препарата, рассчитанная моделью; SD — стандартное отклонение (в русском варианте σ); P_{pop} — параметры модели популяции; P_{mod} — параметры модели, рассчитанные методом NPEM.

Величина BOF для больного №1 составила всего 0,123, что свидетельствует о достаточной достоверности разработанной популяционной модели для препарата циклоплатам.

Объем распределения в первой группе больных при введении препарата в режиме короткой инфузии изменяется в пределах от 0,3 до 1,0 л/кг. В соответствии с этим полупериод распределения варьирует в пределах от 0,4 до 1,7 ч. Существенные вариации наблюдаются и в значениях периода полувыведения: минимальное значение составляет 16 ч, максимальное — 246 ч.

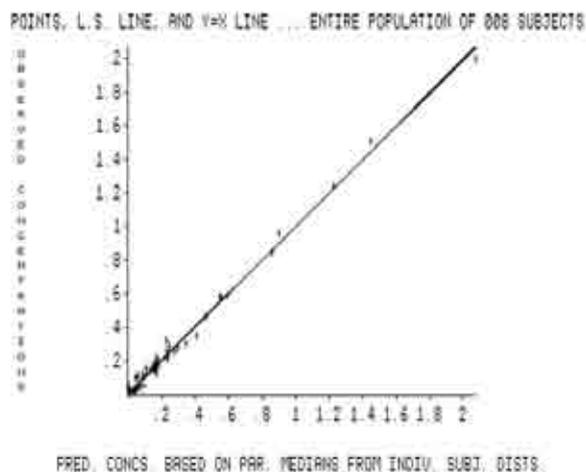


Рисунок 2. Корреляционный анализ наблюдаемых и предсказанных концентраций циклоплатам в режиме короткой инфузии у 8 больных.

По оси ординат – наблюдаемые значения концентрации; по оси абсцисс – предсказанные значения концентрации.

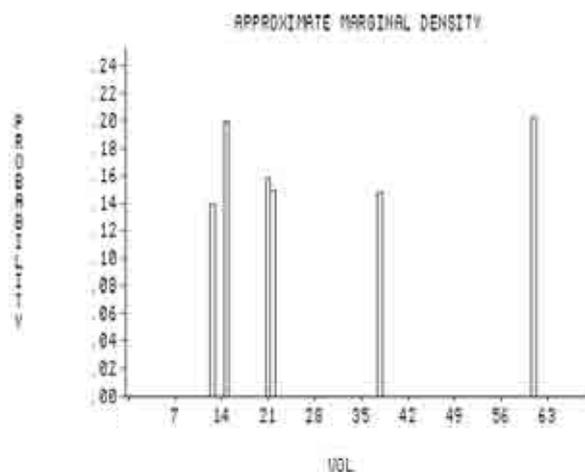


Рисунок 3. Плотность вероятности распределения объемов распределения циклоплатам в режиме короткой инфузии у 8 больных.

По оси ординат – значение вероятности объема распределения в субпопуляции; по оси абсцисс – соответствующее значение объема распределения в субпопуляции.

Величины экспозиционной дозы циклоплатам (AUC) также изменяются в значительных пределах как в центральной (кровь и внеклеточная жидкость), так и в периферической камере (органы и ткани): от 7,7 до 30,5 мкг/мл/ч и от 12,3 до 284,5 мкг/кг/ч соответственно. Высокие значения AUC характерны только для больных №7 и 8. Интересно отметить, что только у этих больных наблюдалась высокая гематотоксичность. Это подтверждает мнение, что величина AUC не обязательно однозначно связана с эффектом, но однозначно обуславливает токсичность препарата.

Причина столь значительных изменений AUC у этих 2 больных становится вполне очевидной, если принять во внимание, что клиренс креатинина у больных №7 и 8 составлял всего 66 мл/мин и был значительно ниже, чем у остальных больных (80 мл/мин, см. табл. 1). Вследствие этого соответствующие периоды полувыведения составили 188 и 246 ч.

Кроме того, результаты корреляционного анализа, представленные на рис. 2, свидетельствуют о высокой степени достоверности данных ФК-анализа. Как видно из рис. 2, значения концентрации циклоплатам, установленные в различные интервалы времени после окончания инфузии и предсказанные моделью, совпадают практически полностью (коэффициент корреляции 0,99). Это свидетельствует о высокой точности использованного хроматографического метода анализа и об адекватности разработанной нами байесовской модели.

Окончательным этапом использования полученной модели является планирование будущей химиотерапии. В качестве примера были взяты данные больного №1, получившего дозу 20 мг/м², что составляет 1/5 обычно применяемой дозы препарата. При этом в качестве начальных данных приняты следующие показатели: максимальная терапевтическая концентрация циклоплатам в ФЧС — 2 мкг/мл, минимальная — 0,2 мкг/мл, длительность инфузии — 0,5 ч. На основа-

Таблица 1

Дозы и режимы введения препарата циклоплатам

Пациент №	Дни	Доза СР, мг/м ²	Доза СР, мг	Доза Рт, мг	Длительность инфузии, ч	Концентрация креатинина в сыворотке, мкмоль/л	Клиренс креатинина, мл/мин	Локализация опухоли, курс терапии	
1	1	20	34	15,45	0,52	80,0	83,0	Немелкоклеточный рак легкого, 1-й курс	
	2	20	34	15,45	0,58				81,0
	3	20	34	15,45	0,50				80,9
	4	20	34	15,45	0,55				80,8
	5	20	34	15,45	0,53				82,0
2	1	20	34	15,45	0,57	82,0	80,0	Немелкоклеточный рак легкого, 3-й курс	
	2	20	34	15,45	0,52				82,0
	3	20	34	15,45	0,50				83,0
	4	20	34	15,45	0,56				80,0
	5	20	34	15,45	0,50				79,0
3	1	20	34	15,45	0,50	79,0	81,0	Немелкоклеточный рак легкого, 4-й курс	
	2	20	34	15,45	0,52				80,0
	3	20	34	15,45	0,55				77,0
	4	20	34	15,45	0,50				75,0
	5	20	34	15,45	0,53				88,0
4	1	27	48	21,81	0,50	86,0	76,6	Рак яичников	
	2	27	48	21,81	0,53				68,6
	3	27	48	21,81	0,50				68,3
	4	27	48	21,81	0,55				68,1
	5	27	48	21,81	0,50				95,0
5	1	36	65	29,54	0,50	72,0	88,5	Немелкоклеточный рак легкого	
	2	36	65	29,54	0,55				74,8
	3	36	65	29,54	0,58				74,5
	4	36	65	29,54	0,50				74,2
	5	36	65	29,54	0,52				84,0
6	1	48	82	37,26	0,50	72,0	76,3	Рак яичников	
	2	48	82	37,26	0,50				83,1
	3	48	82	37,26	0,52				82,7
	4	48	82	37,26	0,56				82,2
	5	48	82	37,26	0,53				61,0
7	1	64	128	58,16	0,51	78,0	117,6	Рак яичка	
	2	64	128	58,16	0,55				85,0
	3	64	128	58,16	0,52				84,3
	4	64	128	58,16	0,53				83,7
	5	64	128	58,16	0,55				105,0
8	1	90	170	77,25	0,53	94,0	76,9	Рак легкого	
	2	90	170	77,25	0,54				67,2
	3	90	170	77,25	0,50				66,8
	4	90	170	77,25	0,55				66,5
	5	90	170	77,25	0,50				106,0

СР — циклоплатам, Рт — платина.

нии этих данных рассчитанный идеальный интервал между дозами составил 35 ч. Далее проводится расчет дозы препарата с учетом следующих параметров: терапевтическая цель — максимальная концентрация 2 мкг/мл, интервал между дозами — 24 ч, длительность инфузии — 0,5 ч, длительность курса лечения — 5 дней. Далее программа рассчитывает дозу циклоплатам, которую необходимо вводить ежедневно: 1-й день — 89,11 мг (по платине); 2-й день — 77,12 мг; 3-й день — 72,89 мг; 4-й день — 71,39 мг; 5-й день — 70,86 мг. В пересчете на циклоплатам полученные значения доз надо увеличить примерно вдвое, т. к. доля платины в препарате составляет 45,44%. Таким образом, первая нагрузочная доза циклоплатам на больного №1 составит 196 мг. Предсказанные значения концентраций препарата в ФЧС: C_{\max} — 2 мкг/мл, C_{\min} — 0,42 мкг/мл; в периферической камере (органы и ткани): 1,40 и 0,75 мкг/мл соответственно.

Таким способом можно рассчитать дозы и режим введения препарата для каждого больного. Это и означает оптимизацию и индивидуализацию химиотерапии. В ходе каждого курса химиотерапии путем определения концентрации препарата хотя бы в одной временной точке можно и необходимо проводить коррекцию дозы, т. к. в течение всего курса химиотерапии могут значительно изменяться такие параметры, как масса тела больного, клиренс креатинина и другие параметры, которые учитываются при разработке байесовской модели.

Таким образом, в ходе проведенных исследований разработана популяционная ФК-модель нового противоопухолевого препарата циклоплатам с применением непараметрического метода максимального правдоподобия NPEM и моделирования по Байесу при введении циклоплатам в виде короткой (около 0,5 ч) инфузии. На основании разработанной популяционной модели получены индивидуальные ФК-параметры для каждого больного при введении препарата циклоплатам в режиме короткой (около 0,5 ч) инфузии различными дозами.

Разработанные популяционные байесовские модели позволяют осуществить клинический мониторинг и корректировать дальнейшее лечение у каждого больного. Лечение «средними» дозами может сопровождаться значительной токсичностью, вплоть до необратимых изменений в организме, приводящих к летальному исходу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сингин А. С., Калацкая О. В., Молдованова Л. К. Сравнительное фармакокинетическое исследование циклоплатам и цисплатина // Хим.-фарм. журн. — 1995. — Т. 29, №4. — С. 24—26.
2. Сингин А. С. Оптимизация лечения злокачественных опухолей некоторых локализаций // Междунар. юбил. конф., посвящ. 25-летию клин. фармакол. в России, М., 1997. — С. 285—287.
3. Сингин А. С., Горбунова В. А., Орел Н. Ф. и др. Фармакокинетические аспекты клинического изучения циклоплатам на I фазе // Вестн. РОНЦ РАМН. — 1995. — №2. — С. 45—47.

Поступила 05.04.2003

Т а б л и ц а 2

Фармакокинетические параметры больных при ежедневном внутривенном введении путем короткой инфузии

Пациент №	VFC	K_{slope}	KCP	KPC	K_{el}	α -HL	β -HL	AUC _c	AUC _p	BOF
1	0,633	0,00113	0,589	0,164	0,115	0,83	32,8	15,8	38,1	0,12
2	1,042	0,00133	0,182	0,135	0,130	1,71	15,9	8,7	12,3	2,65
3	0,293	0,00186	1,287	0,172	0,172	0,43	37,7	17,0	35,7	3,06
4	0,534	0,00237	0,699	0,066	0,184	0,74	53,2	14,1	75,4	3,23
5	0,316	0,00659	1,127	0,105	0,511	0,40	22,1	12,8	42,4	4,05
6	0,337	0,00384	0,633	0,114	0,338	0,66	18,9	22,6	40,5	3,48
7	0,619	0,00468	0,750	0,010	0,413	0,59	188	7,7	184,8	2,89
8	0,337	0,00400	0,447	0,007	0,289	0,94	246	30,5	284,5	3,62

AUC_c — площадь под ФК-кривой в центральной камере (кровь и внеклеточная жидкость), мкг/мл/ч; AUC_p — площадь под ФК-кривой в периферической камере (органы и ткани), мкг/кг/ч; BOF — байесовская объективная функция; K_{el} — константа скорости выведения препарата из кровяного русла, ч⁻¹, рассчитанная по уравнению $K_{el} = K_{inter} + K_{slope} \cdot CCr$, где K_{slope} — константа скорости изменения клиренса креатинина, мин/мл; K_{inter} — константа скорости выведения препарата неренальными путями, ч⁻¹; CCr — клиренс креатинина, мл/мин; KPC — константа скорости поступления препарата из органов и тканей, ч⁻¹; KCP — константа скорости поступления препарата в органы и ткани, ч⁻¹; α -HL — полупериод распределения препарата по органам и тканям, ч; β -HL — период полувыведения препарата из организма, ч; VFC — объем распределения, л/кг.

A. S. Singin

POPULATION PHARMACOKINETICS MODEL FOR CYCLOPLATAM

N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

A population pharmacokinetics model for a new anticancer agent cycloplatam as administered by short (about 0.5 h) infusion was developed using nonparametric expectation maximization and Bayes modeling. Cycloplatam individual pharmacokinetic parameters after short (about 0.5 h) infusion at various dosage were obtained for every patient basing on the population model. The population Bayes models help to provide clinical monitoring and to correct further treatment for every patient. Medium dose therapy may be associated with considerable toxicity up to irreversible fatal bodily changes.

Key words: cycloplatam, pharmacokinetics, population pharmacokinetics model.