

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© А. С. Сингин, 2003

А. С. Сингин

## ПОПУЛЯЦИОННАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА ЦИКЛОПЛАТАМА. I. РАЗРАБОТКА ПОПУЛЯЦИОННОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРЕПАРАТА ЦИКЛОПЛАТАМ

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Успех химиотерапии злокачественных новообразований с применением препаратов, отличающихся узким терапевтическим коридором и высокой токсичностью, во многом зависит от точного выбора режима дозирования для каждого конкретного пациента. К сожалению, подобный подход в химиотерапии рака до настоящего времени не разработан как в России, так и за рубежом. Одной из главных причин такого положения является отсутствие четкого определения взаимосвязи между максимальной концентрацией препарата в крови, площадью под фармакокинетической кривой и 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 результате этих подходов в Южно-Калифорнийском университете доктором Джелифом и его сотрудниками разработан пакет программ USC · PACK. В состав пакета входят программы для параметрического (IT2B) и непараметрического (NPEM — Nonparametric Expectation Maximization) популяционного моделирования, которые на основании фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) исследований позволяют установить совокупные и пограничные вероятности плотности распределения 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 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 иссле-

дуемой популяции пациентов подгруппы, значительно отличающихся 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 крови в одной точке с момента введения препарата. В этот момент могут быть обнаружены так называемые “медленные” и “быстрые” метаболайзеры. В дальнейшем назначенная терапия может корректироваться по мере получения новых данных у этого пациента. Это особенно важно для больных, у которых наблюдается изменение массы тела или нарушение функции почек. Применяемый метод оценки клиренса креатинина позволяет учитывать возможную нестабильность клиренса креатинина у каждого пациента.

Кроме того, в отличие от традиционно применяемых методов, расчеты с применением программы USC · PACK для определения оптимального режима дозирования не требуют 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 дозировании неравными дозами через неравные промежутки времени.

Далее программа рассчитывает индивидуальные кривые изменения концентрации препарата во времени и соответствующие им величины площади под фармакокинетической кривой (AUC), которые можно сопоставить с данными об изменении индивидуальной ФД. Это позволяет выбрать индивидуальную терапевтическую дозу, избежать или ослабить токсическое действие 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 ФК для описания ФК-процессов и сопутствующих им показателей ФД для препарата циклоплатам, находя-

щегося в настоящее время на 3 фазе клинического изучения.

Циклоплатам — s-малатоаммин(циклопентиламин)-платина(II) — новый отечественный противоопухолевый препарат из группы комплексных соединений платины второго поколения. По противоопухолевой активности на большинстве экспериментальных опухолей животных циклоплатам превосходит известный препарат II поколения карбоплатин и на ряде штаммов — широко применяемый препарат I поколения цисплатин. Сохраняет активность на штаммах с приобретенной лекарственной устойчивостью к цисплатину. К настоящему времени в РОНЦ РАМН завершена первая и вторая фазы клинических испытаний циклоплатам. 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 лейкопения и тромбоцитопения.

## Материалы и методы исследования

Фармакокинетические исследования циклоплатам в клинике были проведены у 8 больных в режиме короткой 0,5 часовой инфузии.

Дозы, режимы введения и статус больных при различных локализациях опухолей представлены в табл. 1.

Концентрация препарата в фильтруемой части сыворотки (ФЧС) определялась хроматографически с предварительной дериватизацией диэтилдитиокарбаматом с целью увеличения чувствительности метода, поскольку препарат не содержит в своей структуре фрагментов, способных к поглощению в ультрафиолетовой области. Метод описан нами ранее [1 – 3].

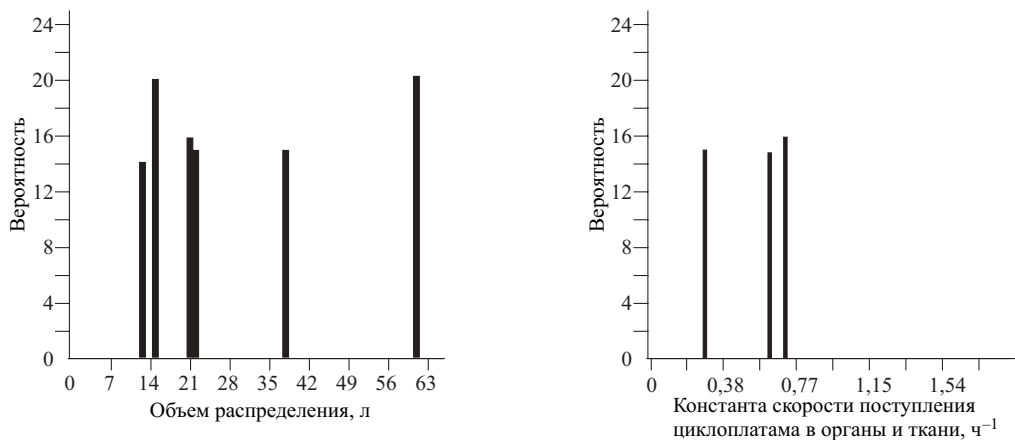
Расчет фармакокинетических параметров и их статистическая обработка осуществлялись с применением программы USC · PASC.

В настоящем исследовании для получения фармакокинетических параметров для каждого пациента была применена программа NPEM, входящая в состав

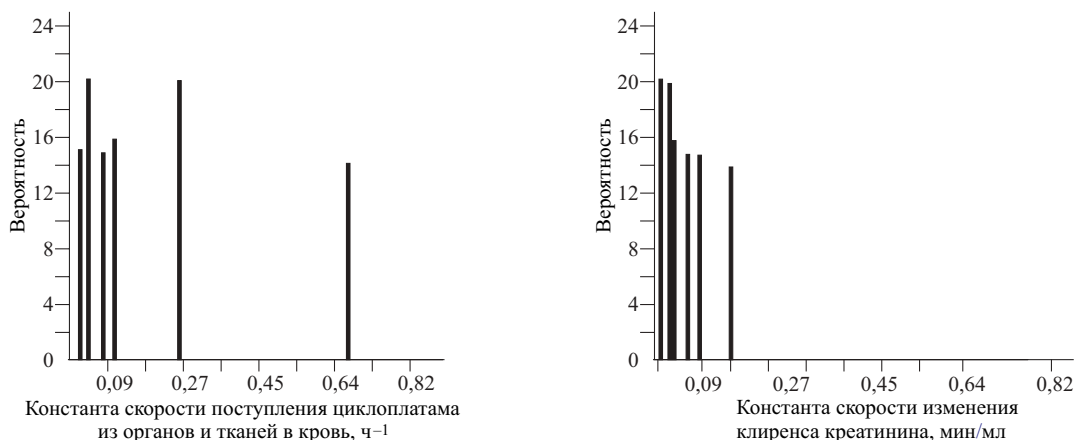
Дозы и режимы введения препарата циклоплатам

Т а б л и ц а 1

№ пациента	Дни	Доза циклоплатам		Доза по платине, мг	Длительность инфузии, ч	Креатинин в сыворотке, мкМ/л	Клиренс креатинина, мл/мин	Локализация опухоли
		мг/м <sup>2</sup>	мг					
1	1	20	34	15,45	0,52	80,0	83,0	Немелкоклеточный рак легкого
	2	20	34	15,45	0,58			
	3	20	34	15,45	0,50			
	4	20	34	15,45	0,55			
	5	20	34	15,45	0,53			
2	1	20	34	15,45	0,57	82,0	80,0	Немелкоклеточный рак легкого
	2	20	34	15,45	0,52			
	3	20	34	15,45	0,50			
	4	20	34	15,45	0,56			
	5	20	34	15,45	0,50			
3	1	20	34	15,45	0,50	79,0	81,0	Немелкоклеточный рак легкого
	2	20	34	15,45	0,52			
	3	20	34	15,45	0,55			
	4	20	34	15,45	0,50			
	5	20	34	15,45	0,53			
4	1	27	48	21,81	0,50	86,0	76,6	Рак яичников
	2	27	48	21,81	0,53			
	3	27	48	21,81	0,50			
	4	27	48	21,81	0,55			
	5	27	48	21,81	0,50			
5	1	36	65	29,54	0,50	72,0	88,5	Немелкоклеточный рак легкого
	2	36	65	29,54	0,55			
	3	36	65	29,54	0,50			
	4	36	65	29,54	0,50			
	5	36	65	29,54	0,52			
6	1	48	82	37,26	0,50	72,0	76,3	Рак яичников
	2	48	82	37,26	0,50			
	3	48	82	37,26	0,52			
	4	48	82	37,26	0,56			
	5	48	82	37,26	0,53			
7	1	64	128	58,16	0,51	78,0	117,6	Рак яичка
	2	64	128	58,16	0,55			
	3	64	128	58,16	0,52			
	4	64	128	58,16	0,53			
	5	64	128	58,16	0,55			
8	1	90	170	77,25	0,53	105,0	94,0	Рак легкого
	2	90	170	77,25	0,54			
	3	90	170	77,25	0,50			
	4	90	170	77,25	0,55			
	5	90	170	77,25	0,50			



**Рис. 1.** Плотность вероятности распределения величин объемов распределения (слева) и констант скоростей поступления циклоплатам в органы и ткани (справа) при анализе 8 больных



**Рис. 2.** Плотность вероятности распределения величин констант скоростей поступления циклоплатам из органов и тканей в системный кровоток (слева) и констант скоростей изменения клиренса креатинина (справа) при анализе 8 больных

пакета программ USC · PASC. Эта программа на основании имеющихся данных о концентрации препарата в любой момент времени (хотя бы в одной временной точке), используя алгоритм максимального правдоподобия, рассчитывает фармакокинетические параметры для каждого больного и оценивает вероятность плотности распределения этих параметров для совокупности всех больных (популяции). Эти первичные данные служат основой для создания популяционной модели для препарата с применением моделирования по Байесу.

Принятые сокращения

VFC — объем распределения в литрах/кг веса тела пациента

KCP — константа скорости поступления препарата в органы и ткани,  $\text{ч}^{-1}$

KPC — константа скорости поступления препарата из органов и тканей,  $\text{ч}^{-1}$

$\alpha$ -HL — полупериод распределения препарата по органам и тканям, ч

$\beta$ -HL — период полувыведения препарата из организма, ч

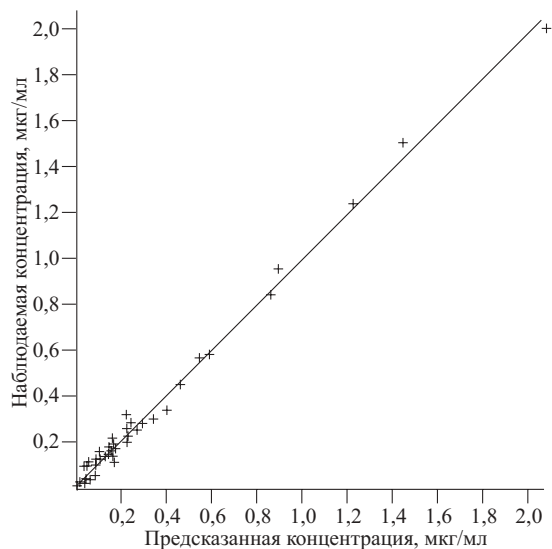
AUCc — площадь под фармакокинетической кривой в центральной камере (кровь и внеклеточная жидкость), мкг/мл/ч

AUCp — площадь под фармакокинетической кривой в периферической камере (органы и ткани), мкг/кг/ч

Таблица 2

**Фармакокинетические параметры больных при ежедневном внутривенном введении путем короткой инфузии**

№ п/п	VFC	Kslope	KCP	KPC	Kel	$\alpha$ -HL	$\beta$ -HL	AUCc	AUCp	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	0,43	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



**Рис. 3.** Корреляционный анализ концентраций циклоплатам в фильтруемой части сыворотки у 8 больных, полученных в разные интервалы времени после окончания инфузии (ось ординат) и предсказанных моделью (ось абсцисс). Уравнение прямой корреляции:  $C_{obs} = 0,0105 + 0,989 \cdot C_{pred}$ , коэффициент корреляции  $r^2 = 0,993$

$K_{el}$  — константа скорости выведения препарата из кровяного русла,  $ч^{-1}$ , рассчитываемая по уравнению:  $K_{el} = K_{inter} + K_{slope} \cdot C_{Cr}$ , где

$K_{slope}$  — константа скорости изменения клиренса креатинина,  $мин/мл$

$K_{inter}$  — константа скорости выведения препарата неренальными путями,  $ч^{-1}$

$C_{Cr}$  — клиренс креатинина в  $мл/мин$

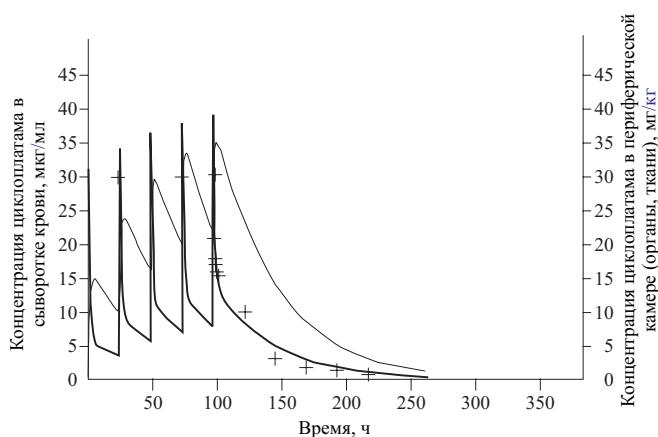
BOF — объективная функция Байеса

### Результаты и их обсуждение

Результаты фармакокинетических исследований в режиме короткой инфузии циклоплатам представлены в табл. 2 и на рис. 1–4.

Анализ представленных в таблице данных и соответствующих им графиков на рис. 1–4 показывает, что фармакокинетические параметры отличаются значительной вариабельностью от больного к больному. Этот факт лишний 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. 4 представлены ФК-кривые концентраций циклоплатам в центральной и периферической камерах больного № 1. Данные были получены при проведении первого курса химиотерапии. При этом концентрация препарата определялась в 12 временных точках с момента окончания инфузии. Как видно из рис. 3, концентрации препарата, определенные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (крестики) и предсказанные моделью (сплошная линия), практически совпадают. Это свидетельствует о высокой корреляции между полу-



**Рис. 4.** Концентрация циклоплатам в центральной (острые пики, левая ось ординат) и периферической (плавные пики, правая ось ординат) при 5-кратной инфузии препарата. Знак “+” означает найденные концентрации циклоплатам в фильтруемой части сыворотки

ченными данными и предсказанными моделью. 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 (BOF), рассчитываемая по формуле:

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

где:

$C_{obs}$  — концентрация препарата, определяемая в ФЧС,

$C_{mod}$  — концентрация препарата, рассчитанная моделью,

$SD$  — стандартное отклонение (в русском варианте сигма —  $\sigma$ ),

$P_{pop}$  — параметры модели популяции,

$P_{mod}$  — параметры модели, рассчитанные методом NPEM,

SUM — сумма.

Величина BOF для больного № 1 составила всего 0,123, что свидетельствует о том, что разработанная популяционная модель для препарата циклоплатам является вполне достоверной.

VFC изменяется в пределах от 0,3 до 1,0 л/кг. В соответствии с этим  $\alpha$ -HL варьирует в пределах от 0,4 до 1,7 ч. Значительные вариации наблюдаются и в значениях  $\beta$ -HL (минимальное значение составляет 16 ч, максимальное — 246 ч).

Величины экспозиционной дозы циклоплатам (AUC) также изменяются в значительных пределах как в центральной (кровь и внеклеточная жидкость), так и в периферической камерах (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 тот факт, что только у этих больных была отмечена высокая гематотоксичность. Это подтверждает мнение о том, что величина AUC не обязательно однозначно связана с эффектом, но однозначно обуславливает токсичность препарата.

Причина, обуславливающая столь значительные изменения в величине AUC у этих 2 больных, становится вполне очевидной, если принять во внимание тот факт, что клиренс креатинина у больных № 7 и 8 составлял всего 66 мл/мин и был значительно ниже такового по сравнению с остальными больными (80 мл/мин, табл. 1). Вследствие этого, соответствующие величины  $\beta$ -HL равны 188 и 246 ч соответственно.

Кроме того, результаты корреляционного анализа, представленные на рис. 3, показывают, что данные фармакокинетического анализа отличаются высокой степенью достоверности. Установленные значения концентрации циклоплатамы в различные интервалы времени после окончания инфузии и предсказанные моделью совпадают практически полностью с коэффициентом корреляции 0,99. Это свидетельствует о высокой точности использованного хроматографического метода анализа и адекватности разработанной нами Байесовской модели.

Окончательным этапом полученной модели является планирование будущей химиотерапии. В качестве примера были взяты данные больного № 1, получившего дозу 20 мг/м<sup>2</sup>, что составляет 1/5 обычно применяемой дозы препарата. При этом, в качестве начальных данных приняты следующие показатели: максимальная терапевтическая концентрация циклоплатамы в ФЧС — 2 мкг/мл, минимальная — 0,2 мкг/мл, длительность инфузии — 0,5 ч. На основании 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 циклоплатамы, которую необходимо вводить ежедневно: 1 день — 89,11 мг (по платине); 2 день — 77,12 мг; 3 день — 72,89 мг; 4 день — 71,39 мг; 5 день — 70,86 мг. В пересчете на цикло-

платам полученные значения доз надо увеличить примерно вдвое, так как доля платины в препарате составляет 45,44 %. Таким образом, первая нагрузочная доза циклоплатамы будет равна 196 мг на данного больного № 1. 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 химиотерапии и ее индивидуализацию. В ходе каждого курса химиотерапии путем определения концентрации препарата хотя бы в одной временной точке можно и необходимо проводить коррекцию дозы, так как в течение всего курса химиотерапии могут значительно изменяться такие параметры, как вес больного, клиренс креатинина и другие параметры, которые учитываются при разработке Байесовской модели.

Таким образом, в ходе проведенных исследований разработана популяционная фармакокинетическая модель нового противоопухолевого препарата циклоплатамы с применением непараметрического метода максимального правдоподобия (NPEM) и моделирования по Байесу при введении циклоплатамы методом короткой (около 0,5 ч) инфузии.

На основании разработанной популяционной модели получены индивидуальные фармакокинетические параметры для каждого больного при введении препарата циклоплатамы 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.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. С. Сингин, О. В. Калацкая, Л. К. Молдованова, *Хим.-фарм. журн.*, **29**(4), 24 – 26 (1995).
2. А. С. Сингин, *Оптимизация лечения злокачественных опухолей некоторых локализаций. Международная юбилейная конференция, посвященная 25-летию клинической фармакологии в России*, Москва (1997), сс. 285 – 287.
3. А. С. Сингин, В. А. Горбунова, Н. Ф. Орел и др., *Вестник РОНЦ РАМН*, № 2, 45 – 47 (1995).

Поступила 10.02.03