

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, Н.Т. Воробьёва, Л.А. Шишло, М.М. Морозова, Т.Ю. Чепрасова

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Опыт применения отечественного аналога циклоспорина А

Контактная информация:

Горяйнов Виктор Андреевич, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН

Адрес: 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, тел.: (499) 248-13-44, e-mail: vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 09.03.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

В статье приведены результаты важного для российской фармацевтической промышленности исследования — оценки эффективности и безопасности циклоспорина А отечественного производства. Проведен сравнительный анализ фармакокинетики, гепато-, миело- и нефротоксичности циклоспорина А отечественного производства и аналога от компании Новартис у пациентов с аллотрансплантатом почки. Убедительно продемонстрирована сопоставимость практически по всем исследуемым параметрам при двухнедельном приеме отечественного циклоспорина А.

Ключевые слова: циклоспорин, эффективность, безопасность, иммуносупрессия, трансплантация почки.

Циклоспорин А (ЦСА) стали применять в качестве иммуносупрессивного препарата с 1972 г. Он представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. На клеточном уровне он блокирует образование и высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин 2 — фактор роста Т лимфоцитов. В отличие от цитостатиков, циклоспорин А не подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов [1–4]. У нас в стране циклоспорин А (Сандиммун-Неорал, Новартис, Швейцария) был включен в протокол иммунодепрессии в 1984 г., что способствовало значительному улучшению результатов пересадки почки.

В настоящее время в России проводится политика, направленная на развитие отечественной фармацев-

тической промышленности. В частности, решено наладить выпуск отечественных иммунодепрессантов, которые по своим качествам не уступали бы их зарубежным аналогам. В контексте данной политики отечественная компания «ОАО МИР-ФАРМ» выпустила аналог зарубежного циклоспорина А под названием Оргаспорин. Клиническое исследование (фаза III) данного препарата было проведено в отделении трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН.

Целью исследования явилась оценка безопасности, фармакокинетики и токсичности циклоспорина А отечественного производства у пациентов после аллотрансплантации почки.

V.A. Goryainov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, N.T. Vorobieva, L.A. Shishlo, M.M. Morozova, T.Yu. Cheprasova

The Russian Research Centre of Surgery named after B.V. Petrovsky of RAMS, Moscow

Case study of using the domestic analogue of cyclosporine A

The article illustrates results of an important trial for the Russian pharmaceutical industry, an assessment of the efficacy and safety of domestic immunosuppressive medication Cyclosporine A. A comparative analysis was made of pharmacokinetics, hepato-, myelo- and renal toxicity of domestic Cyclosporine A and Novartis-manufactured Cyclosporine A in patients with a renal allotransplant. The authors convincingly demonstrated the comparability by practically all studied parameters after a 2-week administration of the domestic analogue.

Key words: Cyclosporine A, efficacy, safety, immunosuppression, kidney transplantation.

В исследование было включено 5 больных в возрасте от 8 лет до 51 года. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При мониторинге проводимого исследования были использованы следующие инструментально-лабораторные данные:

- для определения характера фармакокинетики определяли концентрацию ЦСА в крови с последующим вычислением площади под кривой «концентрация-время» (AUC);
- для оценки гепатотоксического эффекта определяли сывороточные уровни билирубина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, γ -ГТП;
- для оценки нефротоксического воздействия определяли креатинин крови и суточную экскрецию белка с мочой;
- для контроля миелотоксического действия — уровень гемоглобина крови, число форменных элементов крови;
- для оценки воздействия препарата на морфологию аллотрансплантата почки и ее внутриорганный гемодинамику проводилась дуплексная сонография трансплантата.

Сандиммун Неорал назначали на следующий день после трансплантации. Доза препарата зависела от его концентрации в сыворотке крови и варьировала

от 25 до 250 мг в сут в 2 приема (с интервалом 12 ч). Перевод больных на отечественный аналог осуществляли через 2–7 мес после аллотрансплантации почки без изменения дозы. Весь период клинического исследования занимал 4 недели: 1 неделя — до перевода больного на Оргаспорин, 2 недели — прием данного препарата и 1 неделя — после возобновления приема пациентом циклоспорина фирмы Новартис.

На протяжении всего периода клинического исследования ни у одного больного не появилось новых жалоб. У одного пациента был удален аллотрансплантат (почка от трупного донора). Причина гибели трансплантата — острое стероидрезистентное отторжение, подтвержденное данными морфологического исследования биоптата. Осложнение развилось в середине периода приема отечественного ЦСА. У трех больных трансплантаты продолжают функционировать и в настоящее время, самочувствие больных удовлетворительное. Один больной погиб через 14 мес после пересадки почки от генерализации мочевой инфекции.

Фармакокинетика. Для мониторинга фармакокинетики всем больным проводили почасовое исследование концентрации ЦСА в сыворотке крови по 12 точкам (табл. 2). Уже при первом взгляде на таблицу видно, что величины между рядами различаются очень слабо.

Таблица 1. Характеристика больных, участвовавших в клиническом исследовании

№	Пол	Возраст	Диагноз	Дата АТП	Донор
1	Ж	8 лет	Врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс	21.05.2008	Мать
2	М	51 год	Хронический гломерулонефрит	31.01.2009	Труп
3	Ж	16 лет	Гипоплазия почек	26.05.2008	Отец
4	Ж	15 лет	Фокально-сегментарный гломерулосклероз	13.05.2008	Отец
5	М	17 лет	Обструктивная уропатия	08.09.2008	Труп

Примечание. Ж — женский; М — мужской; АТП — аллотрансплантация почки.

Таблица 2. Почасовая концентрация циклоспорина в крови (нг/мл) в 12 точках

Препараты	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11
Сандиммун 1	91	323	445	286	260	221	165	150	131	118	99	101
Оргаспорин 1	77	440	412	299	238	203	225	192	110	103	97	86
Оргаспорин 2	86	287	348	294	225	179	137	122	117	108	99	102
Сандиммун 2	68	259	237	214	190	194	127	96	84	70	65	61

Примечание. Сандиммун 1 и Сандиммун 2 — неделя до и после перехода на прием отечественного циклоспорина; Оргаспорин 1 и Оргаспорин 2 — 1-я и 2-я недели приема отечественного циклоспорина; T0–T11 — время в часах, прошедшее после утреннего приема циклоспорина.

Для более детального анализа 2-недельный период приема больными отечественного ЦСА разделили на две равные части. Концентрации ЦСА, полученные в первую неделю этого периода, сравнивали с концентрациями ЦСА, принимаемого до конверсии больных на отечественный аналог (рис. 1).

Разница переменных оказалась статистически недостоверна ($t = 0,87, p > 0,05$), а корреляция между рядами переменных была высока ($r = 0,94, p < 0,001$).

Аналогичный сравнительный анализ концентраций ЦСА был проведен на фоне приема отечественного препарата на протяжении второй недели и в первую неделю после возобновления приема ЦСА от компании Новартис (рис. 2).

При статистической обработке данных разница между рядами переменных также оказалась недостоверной ($t = 0,29, p > 0,05$), между ними наблюдалась четкая прямая зависимость ($r = 0,94, p < 0,001$).

Представляет безусловный интерес сравнение почасовых концентраций Неорала до и после перевода больных на Оргаспорин (рис. 3). В данном случае выявлены вышеуказанные взаимосвязи ($t = 0,13, p > 0,05; r = 0,93, p < 0,001$).

И наконец, заключительный этап анализа — сравнение динамики концентраций Оргаспорина во время 1-й и 2-й недель приема. Результаты исследования, представленные на рис. 4, отражают вышеуказанную закономерность.

Сопоставление величин площади под кривой «полная версия» (AUC) и площади под кривой, рассчитанной по ограниченному числу точек (AUC-abbreviated) (табл. 3), показало, что величины этих параметров уменьшаются при назначении ЦСА разных производителей, однако и в данном случае разница также статистически недостоверна. Следовательно, можно утверждать, что фармакокинетика у Сандиммуна

Рис. 1. Динамика концентраций Сандиммуна и Оргаспорина в крови на начальных этапах исследования

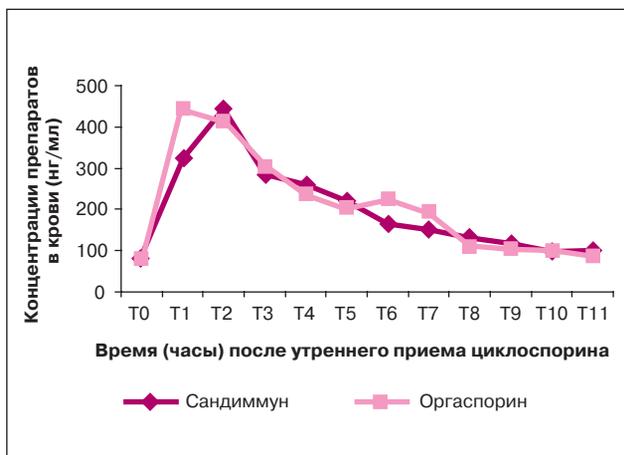


Рис. 2. Сравнительная динамика почасовых концентраций Оргаспорина (2-я неделя приема) и последующего Сандиммуна

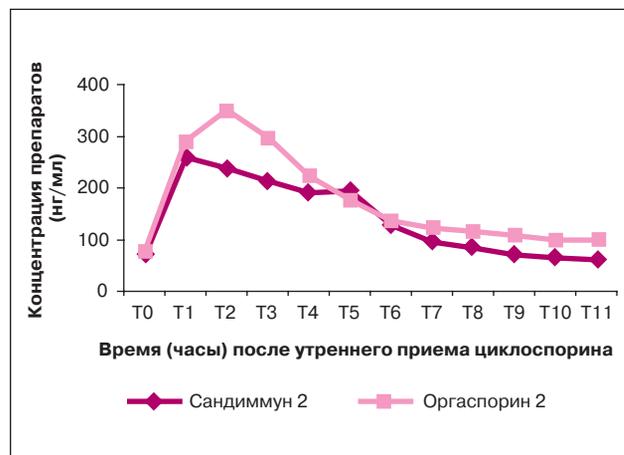


Рис. 3. Сравнительная динамика почасовых концентраций Сандиммуна до и после лечения Оргаспорином

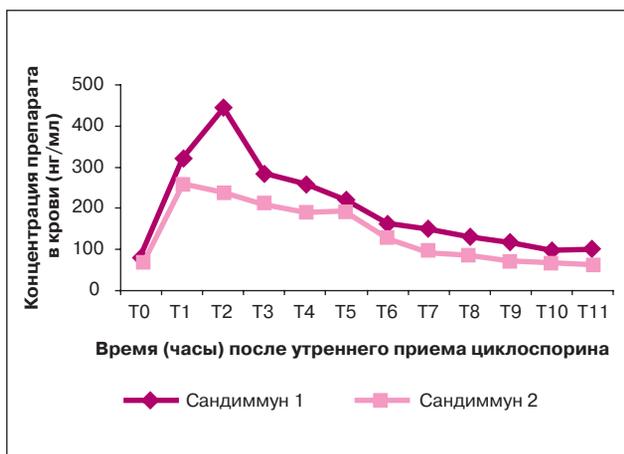


Рис. 4. Сравнительная динамика почасовых концентраций Оргаспорина во время 1-й и 2-й недели приема препарата

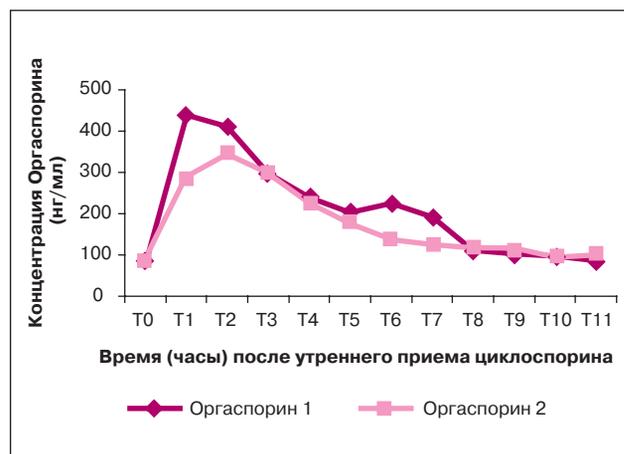


Таблица 3. Динамика величины полной (AUC) и укороченной (AUC-abbreviated) версий площади под кривой

Этапы исследования	AUC (M ± m)	AUC — abbreviated (M ± m)
Сандиммун	2469 ± 289,8	2544 ± 418,0
Оргаспорин — 1-я неделя	2422 ± 472,3	2331 ± 883,3
Оргаспорин — 2-я неделя	1629 ± 215,4	1702 ± 247,6
Сандиммун после Оргаспорина	2184 ± 245,6	2166 ± 234,0

Таблица 4. Динамика биохимических показателей крови во время клинического исследования циклоспорина А

Параметр	Сандиммун 1 (первая неделя до конверсии)	Оргаспорин 1 (первая неделя приема)	Оргаспорин 2 (вторая неделя приема)	Сандиммун 2 (возобновление приема)
Билирубин, ммоль/л	10,88 ± 3,2	11,22 ± 1,9	10,62 ± 2,1	11,05 ± 1,7
АСТ, Ед/л	29,8 ± 24,5	31,8 ± 28,1	50,5 ± 53,1	26,0 ± 12,6
АЛТ, Ед/л	26,8 ± 18,6	38,0 ± 26,9	46,0 ± 40,4	29,8 ± 21,0
Глюкоза, ммоль/л	6,0 ± 1,6	5,8 ± 1,3	6,3 ± 1,9	7,0 ± 1,9
ЛДГ	906,5 ± 53,0	907,5 ± 101,1	760,0 ± 168,3	707,5 ± 160,5
γ-ГТП	53,0 ± 57,2	56,0 ± 52,6	39,5 ± 37,0	42,0 ± 43,3

Примечание. АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; γ-ГТП — γ-глутамилтранспептидаза.

Таблица 5. Динамика показателей «красной» и «белой» крови

Параметры	Сандиммун (первая неделя до конверсии)	Оргаспорин (первая неделя приема)	Оргаспорин (вторая неделя приема)	Сандиммун (возобновление приема)
Гемоглобин (г/л)	109,2 ± 8,8	108,8 ± 2,8	104,75 ± 4,7	105,25 ± 9,1
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,8 ± 0,2	3,7 ± 0,3	3,9 ± 0,1	4,0 ± 0,3
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	256,3 ± 83,2	252,3 ± 155,2	223,7 ± 55,2	240,0 ± 20,7
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	3,5 ± 0,5	3,6 ± 1,0	3,0 ± 0,8	4,1 ± 1,2
Лимфоциты (%)	16,8 ± 7,4	18,8 ± 1,8	20,2 ± 2,8	21,2 ± 2,7

Неорала и Оргаспорина практически одинакова (похожесть кривых и выраженная корреляционная зависимость ($r = 0,93-0,94$).

Гепатотоксичность. По результатам, представленным в табл. 4, видно, что на фоне приема отечественного ЦСА происходило некоторое увеличение (клинически не значимое) сывороточных уровней АСТ и АЛТ, а при возобновлении приема зарубежного аналога наблюдалось снижение уровня этих ферментов. Что касается уровней глюкозы и билирубина,

то здесь отрицательной динамики не наблюдалось. Следовательно, можно говорить о некоторой гепатотоксичности отечественного ЦСА, однако короткий период его приема (2 недели) не позволяет утверждать это достоверно.

Миелотоксическое действие. Результаты, представленные в табл. 5, указывают на то, что ни у одного из изучаемых показателей не наблюдалось отрицательной динамики. Следовательно, на основании данных нашего исследования мы можем сказать, что отече-

ственный ЦСА за исследуемый период не оказал миелотоксического эффекта.

Нефротоксичность. На фоне приема отечественного ЦСА не отмечалось ни повышения уровня суточной экскреции белка с мочой, ни нарастания степени азотемии, более того, можно даже заметить положительную динамику (табл. 6).

Линии тренда четко показывают положительную динамику со стороны этих показателей.

Как было сказано выше, для того, чтобы изучить влияние отечественного ЦСА на морфологию трансплан-

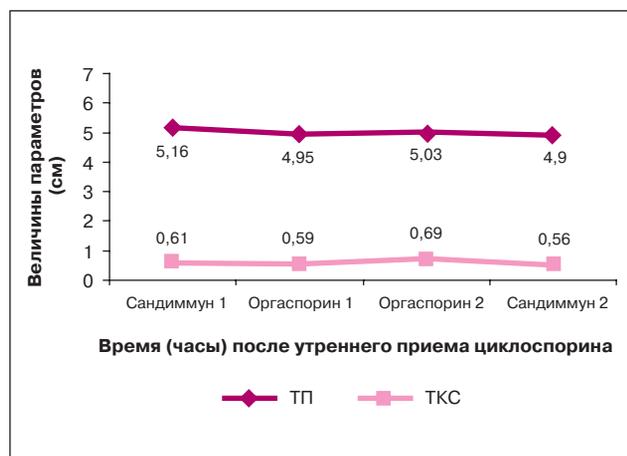
тата и его внутриорганный гемодинамику, нами была использована дуплексная сонография — оценивали толщину почки и коркового слоя. Для описания внутриорганной гемодинамики был использован индекс резистивности в почечной, междолевой и дуговой артериях.

Представленные на рис. 5 данные убедительно демонстрируют отсутствие какой-либо динамики по стороны указанных параметров. Аналогичная картина наблюдается и со стороны параметров гемодинамики аллотрансплантированных почек (рис. 6).

Таблица 6. Динамика уровней креатинина крови и суточной протеинурии

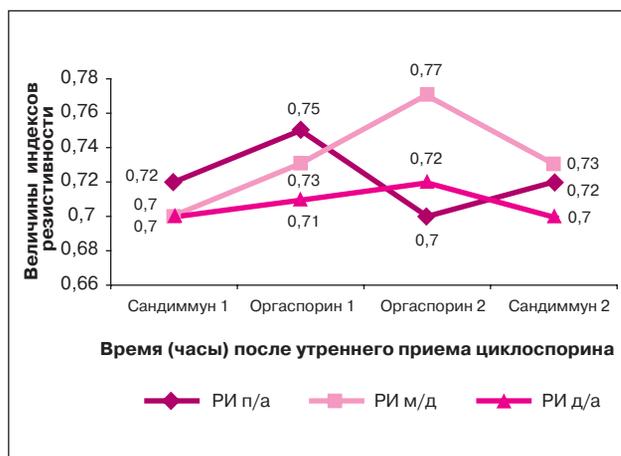
Параметры	Сандиммун (первая неделя до конверсии)	Оргаспорин (первая неделя приема)	Оргаспорин (вторая неделя приема)	Сандиммун (возобновление приема)
Протеинурия, мг/сут	197 ± 65	185 ± 122	234 ± 141	152 ± 61
Креатинин, мкмоль/л	91,4 ± 39,6	96,4 ± 51,9	71,0 ± 20,0	76,5 ± 25,2

Рис. 5. Динамика параметров ультразвуковой морфологии аллопочки в процессе исследования



Примечание. ТП — толщина почки; ТКС — толщина коркового слоя.

Рис. 6. Динамика параметров кровотока в аллопочке



Примечание. РИ — индекс резистивности; п/а — почечная артерия; м/д — междолевая артерия; д/а — дуговая артерия.

Таблица 7. Концентрация циклоспорина в сыворотке крови у пациента М.

Препараты	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	AUC	abrAUC
Сандиммун 1	124	186	527	422	350	283	202	187	164	142	127	129	2843	2765
Оргаспорин 1	103	519	452	386	—	170	148	170	155	129	128	114	2474	2929
Оргаспорин 2	117	344	303	259	248	198	185	159	157	138	132	101	2341	2253

Примечание. Сандиммун 1 — неделя до перехода на прием отечественного циклоспорина; Оргаспорин 1 и Оргаспорин 2 — 1-я и 2-я недели приема отечественного циклоспорина; T0–T11 — время в часах, прошедшее после утреннего приема циклоспорина; AUC — полная версия площади под кривой; abrAUC — укороченная версия площади под кривой.

Таким образом, отечественный ЦСА не оказывает какого-либо острого (за исследуемый короткий период) влияния на ультразвуковую морфологию и органную гемодинамику аллотрансплантированных почек.

Потеря трансплантата в результате резистентного к терапии острого отторжения у одного из пациентов во время приема отечественного ЦСА произошла в результате недостаточности иммуносупрессии (табл. 7). Концентрация циклоспорина, хотя и снизилась на фоне конверсии ЦСА на отечественный аналог, но все же находилась в рамках протокола (AUC около 2000 нг/мл в час). Ответственность за острое отторжение, таким образом, лежит скорее на недостаточно эффективном протоколе иммуносупрессии, чем на самом препарате.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borel J.F., Feurer C., Gubler H.U. et al. Biological effects of Cyclosporine A: a new antilymphocytic agent // Agents Actions. — 1976; 6: 468–475.
2. Kino T., Hatanaka H., Hashimoto M. et al. FK-506 — a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics // J. Antibiot. (Tokio). — 1987; 40: 1249–1255.

Таким образом, на основании проведенного в отделении трансплантации почки РНЦХ РАМН препарата Оргаспорин можно сделать следующие выводы:

- препарат можно считать безвредным (при кратковременном приеме);
- при соблюдении терапевтических концентраций в сыворотке крови препарат не обладает острой нефро- или гепатотоксичностью;
- не оказывает выраженного воздействия на ультразвуковую морфологию, а также органный и внутриорганый кровоток аллотрансплантата почки;
- зарубежный циклоспорин и его отечественный аналог имеют практически одинаковую площадь под кривой концентраций препаратов в крови, т.е. оба препарата обладают одинаковой фармакокинетикой.

3. Masuda S., Inui K. An up-date review on individualized adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients // Pharmacology Ther. — 2006; 112: 184–198.
4. Allison A.C. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward // Immunopharmacology. — 2000; 47: 63–83.

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

СИНГУЛЯР[®]†
для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}



Для лечения пациентов с астмой и аллергическим ринитом, которым показан СИНГУЛЯР[®]†

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР[®]
(монтелукаст натрия, MSD)

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для врачей.

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР[®] / SINGULAR[®]

Торговое название: СИНГУЛЯР[®].

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст — 10 мг, 5 мг.

Код АТХ: R03C03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 6 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновой астмы пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 6 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток — по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯР один раз в сутки вечером. *Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом.* Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. *Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами.* Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Назначение СИНГУЛЯР одновременно с другими видами лечения астмы. СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯР, сопоставима с таковой для плацебо: реакция гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко — судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кроветочивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данные о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯР пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯР у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирования и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данные, свидетельствующие о том, что прием СИНГУЛЯР влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15–85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература: 1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org. 2. Bousquet J., van Cauwenberghe A., Khalil A., et al. Allergic rhinitis and asthma: pathogenesis and treatment. ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1096–1096. 3. Philip G., Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.