Е.И. Алексеева[1], И.Е. Шахбазян[2], С.И. Валиева[1], Т.М. Бзарова[1], К.Б. Исаева[1], А.М. Чомахидзе[1], Е.Ю. Афонина[2], О.С. Розвадовская[2], В.Я. Ельяшевич[2], Д.В. Апаева[2]

[1] Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
[2] Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Опыт пятнадцатилетнего применения циклоспорина в детской ревматологии

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ О ПЯТНАДЦАТИЛЕТНЕМ ОПЫТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. ПОКАЗАНО, ЧТО ЦИКЛОСПОРИН ВЫСОКО ЭФФЕКТИВЕН КАК В КАЧЕСТВЕ МОНО-, ТАК И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С МЕТОТРЕКСАТОМ. ТАКЖЕ ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОСПОРИНА В ДОЗАХ 3,5–4,5 МГ/КГ МАССЫ ТЕЛА В СУТКИ НЕ СОПРОВОЖДАЕТСЯ ЗНАЧИТЕЛЬНЫМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ КАК ПРИ МОНО- ТАК И ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С МЕТОТРЕКСАТОМ В СРЕДНИХ И ВЫСОКИХ ДОЗАХ. В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО ЛЕЧЕНИЮ ТЯЖЕЛОГО СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА БОЛЕЕ ЧЕМ У 100 ДЕТЕЙ.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ЦИКЛОСПОРИН, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:
Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (499) 134-14-94
Статья поступила 02.10.2008 г., принята к печати 01.12.2008 г.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание с неизвестной этиологией и сложным аутоагрессивным патогенезом. Иммунное воспаление приводит к развитию хронического синовита и экстраартикулярных проявлений, а также вызывает деструкцию хрящевой и костной ткани суставов. Подобные изменения являются причиной инвалидизации, а в некоторых случаях (при системных проявлениях ЮРА) — смерти пациентов [1].

В основе развития болезни лежит активация как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. При системных вариантах ЮРА в основном имеет место смешанный Th1/Th2-ответ с преобладанием активации Т хелперов 1-го типа [1, 2]. Многие исследователи связывают системные проявления ЮРА с повышенным синтезом и активностью провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ 6 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО) α. При системном варианте заболевания обнаруживается повышенный уровень рецепторов к ИЛ 2, ИЛ 6 и его растворимых рецепторов, а также растворимых рецепторов к ФНО. Провоспалительные цитокины также играют ведущую роль в поддержании хронического воспаления и деструкции хряща и кости [1–3].

Поскольку этиология ЮРА остается неизвестной, достижение контроля над течением заболевания представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития. При этом контроль над течением заболевания подразумевает подавление

Ye.I. Alekseeva[1], I.Ye. Shakhbazyan[2], S.I. Valieva[1], T.M. Bzarova[1], K.B. Isaeva[1], A.M. Chomakhidze[1], Ye. Yu. Afonina[2], O.S. Rozvadovskaya[2], V.Ya. Yel'yashevich[2], D.V. Apaeva[2]

[1] Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
[2] I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Experience of fifteen-year use of cyclosporin in paediatrie rheumatology

A DATA OF FIFTEEN-YEAR EXPERIENCE OF USE OF CYCLOSPORIN IN TREATMENT OF SYSTEMIC TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS IS PRESENTED IN THIS ARTICLE. CICLOSPORIN IS HIGH-EFFECTIVE MEDICATION IN MONOTHERAPY AND COMBINED WITH METHOTREXATE. CYCLOSPORINE IN DOSE 3,5–4,5 MG/KG OF BOGY MASS HAS NO SIGNIFICANT ADVERSE EVENTS AS IN MONOTHERAPY, AS IN COMBINATION WITH METHOTREXATE IN MODERATE AND HIGH DOSE. PROPER DATA OF TREATMENT OF SEVERE SYSTEMIC TYPE OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN MORE THEN 100 CHILDREN IS PRESENTED.
KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, CYCLOSPORIN, TREATMENT.

системных проявлений, активности синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования деструктивных изменений в суставах, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с заболеванием. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [1–4]. Многие специалисты указывают на необходимость назначения болезнь-модифицирующих препаратов в возможно более ранние сроки (в первые 6–12 мес с момента верификации диагноза ревматоидного артрита), до развития костно-хрящевой деструкции в суставах [1–7]. Главным ориентиром в выборе тактики лечения должна являться не столько нозологическая форма ЮРА, сколько оценка вероятности агрессивного течения болезни на основании маркеров неблагоприятного прогноза. К ним относятся: развитие болезни в раннем возрасте (до 5 лет), системные варианты дебюта заболевания, быстрое (в течение первых 6–12 мес болезни) формирование симметричного полиартикулярного или генерализованного суставного синдрома, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, стойко повышенные показатели СОЭ (40–60 мм/ч и выше), сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ), нарастание уровня IgG, положительный ревматоидный фактор (РФ) в сыворотке крови, быстрое прогрессирование функциональной недостаточности суставов с ограничением способности к самообслуживанию. При наличии маркеров неблагоприятного прогноза терапия должна быть «опережающей» и достаточно агрессивной, чтобы противостоять агрессивному течению болезни [1, 6, 8].

Иммуносупрессивная терапия занимает ведущее место в лечении ЮРА. От сроков назначения, способности лекарственных препаратов контролировать системные проявления заболевания и тормозить анатомическую деструкцию в суставах, а также переносимости терапии зависит прогноз для жизни пациента и развития болезни.

Лечение системных форм ЮРА является одной из наиболее сложных проблем детской ревматологии. Использование глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не только не обеспечивает контроль над активностью и прогрессированием заболевания, но и вызывает развитие тяжелых, зачастую необратимых побочных эффектов. Традиционные иммунодепрессанты, такие как метотрексат, эффективны у больных суставными вариантами ЮРА. Наибольшая эффективность метотрексата отмечена при олигоартикулярном, в меньшей степени — при полиартикулярном варианте ЮРА [6–11]. Многие исследователи приводят данные о недостаточной эффективности метотрексата в низких и стандартных дозах при системных вариантах ЮРА как в отношении суставного синдрома, так и системных проявлений заболевания [6–11].

Одним из селективных иммунодепрессантов, который стал применяться в ревматологической практике 20 лет назад, является циклоспорин [6, 12, 13].

Циклоспорин — нейтрофильный липофильный циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Впервые был выделен в 1970 г. из двух штаммов плесневых грибов (*Tolypocladium inflatum Gums* и *Cylindrocarpon lucidium*) в процессе разработки новых противогрибковых препаратов. При изучении биологических свойств продуктов жизнедеятельности этих грибов было установлено, что циклоспорины, в первую очередь циклоспорин А, обладают не противогрибковой, а иммуномодулирующей активностью. Это позволило с 1978 г. применять этот препарат в трансплантологии, а затем и при заболеваниях, развитие которых связано с нарушениями в системе иммунобиологического надзора, в частности, в лечении ревматоидного артрита взрослых и ЮРА [1, 6, 13–15].

Циклоспорин всасывается в тонком кишечнике. При пероральном приеме максимальная концентрация в крови достигается в течение 1–8 ч. Его биодоступность составляет в среднем 30% (от 5 до 70%). Метаболизм циклоспорина зависит от возраста. Клиренс его у детей в 1,5–2 раза выше, а период полувыведения меньше, чем у взрослых. Эти особенности фармакокинетики предрасполагают к его использованию в педиатрической практике в более высоких дозах, чем у взрослых больных [14, 15].

Циклоспорин относится к селективным иммунодепрессантам. Он ингибирует синтез ИЛ 2 — основного цитокина, стимулирующего пролиферацию Th1 лимфоцитов. Это происходит благодаря угнетению транскрипции генов, участвующих в синтезе ИЛ 2 и других цитокинов (ИЛ 3, ИЛ 4, ИЛ 12, ФНО α и β, интерферона γ, фактора дифференцировки В лимфоцитов, гранулоцитарно-макрофагального-колониестимулирующего фактора) [5, 8, 12]. Получены данные о способности циклоспорина повышать концентрацию противовоспалительного цитокина ИЛ 10 в крови больных ревматоидным артритом. Создается впечатление, что результатом действия циклоспорина является нормализация соотношения Th1/Th2, которое значительно сдвинуто в сторону Th1 у больных ЮРА и ревматоидным артритом взрослых. Таким образом, действие циклоспорина приводит к значительному снижению или даже прекращению синтеза цитокинов. Результатом этого является подавление клональной экспансии Т лимфоцитов и, соответственно, ингибирование продукции антител В лимфоцитами и синтеза медиаторов воспаления [1, 6, 13–17].

Циклоспорин оказывает свое влияние только в фазах G0 и G1 клеточного цикла. В более поздних фазах деления синтез ДНК этим препаратом не подавляется. Действие циклоспорина на лимфоциты обратимо, он не оказывает лимфо- и миелотоксического эффекта [6, 14, 15].

Особый интерес представляет влияние циклоспорина на процессы деструкции хрящевой и костной ткани. Он воздействует не только на иммунные, но также и на неиммунные клетки — макрофаги, хондроциты, остеокласты, остеобласты, препятствуя выработке ими цитокинов, являющихся мощными стимуляторами резорбции кости. Все это обусловливает способность циклоспорина значительно тормозить скорость костно-хрящевой деструкции суставов у больных ЮРА и ревматоидным артритом взрослых, что было показано многими исследованиями [15, 16]. Более того, циклоспорин показал свою способность стимулировать репаративные процессы в хрящевой и костной ткани суставов, нормализовать процессы роста хряща и кости. На фоне терапии циклоспорином было отмечено уменьшение числа и степени выраженности костно-хрящевых эрозий у больных ЮРА и ревматоидным артритом [1, 6, 15–16]. Препарат купирует острый коксит, предотвращает или приостанавливает развитие асептического некроза головок бедренных костей и способствует восстановлению их структуры [1, 6].

Во многих открытых и плацебоконтролируемых испытаниях было убедительно показано, что циклоспорин не только вызывал симптоматическое улучшение, но и оказывал базисное противоревматическое действие (уменьшение числа припухших и болезненных суставов, сокращение длительности скованности, улучшение функциональной способности суставов, торможение скорости рентгенологической прогрессии). При этом его клиническая эффек-

тивность была продемонстрирована у больных тяжелым, длительно текущим ревматоидным артритом, нередко рефрактерным к терапии другими иммунодепрессантами [14, 16, 17]. По данным проведенных исследований, циклоспорин был достоверно эффективнее плацебо и, по крайней мере, так же эффективен, как Д-пеницилламин, азатиоприн, метотрексат [16, 17].

Циклоспорин является препаратом выбора для лечения синдрома активации макрофагов — грозного, угрожающего жизни осложнения системных вариантов ЮРА [1, 6, 15–17].

Циклоспорин обычно хорошо переносится больными ЮРА. По сравнению с другими иммунодепрессантами, препарат вызывает меньше побочных эффектов. Вместе с тем на фоне лечения циклоспорином у больных в ряде случаев наблюдается развитие специфических осложнений, в частности, так называемая нефротоксичность, приводящая к повышению сывороточных концентраций креатинина и мочевины. Она связана с вазоконстрикцией афферентных артериол клубочков. Нефротоксический эффект четко дозозависим и, как правило, не сопровождается явными морфологическими нарушениями. Многие авторы указывают на возможность нивелирования нефротоксического эффекта циклоспорина за счет снижения дозы или полной отмены НПВП [17–19].

Другим относительно частым побочным эффектом циклоспорина является артериальная гипертензия. Обычно артериальное давление (в основном диастолическое) повышается в течение первых недель лечения, чаще у больных, страдающих заболеваниями, которые сами по себе предрасполагают к развитию гипертензии. После отмены циклоспорина артериальное давление обычно быстро нормализуется.

К побочным реакциям, развивающимся на фоне лечения циклоспорином, относят также гипертрихоз, гиперплазию слизистой оболочки рта, тремор, парестезии, желудочно-кишечные расстройства. Эти побочные явления развиваются, как правило, в течение нескольких дней после назначения препарата и затем исчезают, несмотря на продолжение лечения.

Показано, что при использовании циклоспорина в дозах не более 5 мг/кг в сутки побочные эффекты развиваются намного реже, чем при превышении данной дозы [1, 6].

Эффективность монотерапии циклоспорином при ЮРА

В российской детской ревматологической практике циклоспорин впервые начал применяться с 1 февраля 1994 года в качестве монотерапии у больных тяжелым ЮРА, рефрактерным к стандартной противоревматической терапии [1, 6]. Было показано, что циклоспорин наиболее эффективен в лечении тяжелого системного варианта ЮРА [1, 6].

В исследование, проводившееся в отделении по изучению ювенильных хронических артритов клиники детских болезней ММА им. И.М. Сеченова, было включено 52 ребенка с системными вариантами ЮРА: 25 детей получали лечение метотрексатом (1-я группа), 27 — циклоспорином (2-я группа). Клиническая характеристика больных, лечившихся метотрексатом и циклоспорином, представлена в табл. 1.

Больные, включенные в исследование, были сопоставимы по основным клиническим и демографическим показателям. Основной особенностью всех пациентов был агрессивно текущий, торпидный к проводимой терапии системный вариант ЮРА.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных системными вариантами ЮРА, лечившихся метотрексатом и циклоспорином

Показатель	Группа метотрексата (*n* = 25)	Группа циклоспорина (*n* = 27)
Возраст, годы	10,7 ± 0,7	9,1 ± 0,6
Системный ЮРА, абс. Аллергосептический вариант Вариант Стилла	 13 12	 13 14
Длительность заболевания, годы	7,3 ± 0,8	6,0 ± 0,9
Мальчики/девочки	6/19	8/18
Активность заболевания, % 2 степень 3 степень	 30 70	 – 100
Функциональный класс, % I II III IV	 0 24 68 8	 0 20 50 30
Анатомический класс, % I II III IV	 16 60 8 16	 20 30 50 –
Фоновая терапия, % ГК для орального приема НПВП ГК для внутрисуставного введения	 60 100 100	 62 100 100

Примечание.
Здесь и далее: количественные показатели представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка.
ГК — глюкокортикоиды; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Анализ противоревматической терапии показал, что НПВП с начала заболевания получали все пациенты, преднизолон в дозе 21,5 ± 0,12 мг (1,5–2 мг/кг массы тела) в сутки получали 37 (73%) пациентов: 18 и 19 из 1-й и 2-й группы соответственно.

Несмотря на проводимую терапию, ревматоидный артрит характеризовался непрерывным рецидивированием, высокой степенью активности и быстрым прогрессированием. К концу второго года болезни деструктивные изменения в суставах выявлялись у 88 и 80% детей из 1-й и 2-й группы соответственно

Перед началом исследования у всех больных отмечался активный ревматоидный артрит с полиартикулярным и генерализованным суставным синдромом, нарушением функции суставов и признаками инвалидизации. По данным рентгенологического обследования, структурные изменения в суставах были выявлены у всех пациентов. В группе больных, получавших циклоспорин, у половины отмечались множественные эрозии поверхности суставов и сужение суставных щелей; в группе детей, лечившихся метотрексатом, — у 2/3 пациентов отмечался эпифизарный остеопороз и единичные эрозии, у 16% — анкилоз в лучезапястных суставах.

Результаты лечения показали, что метотрексат и циклоспорин по-разному влияют на течение системного варианта ЮРА. Анализ эффективности метотрексата в средней дозе 7,3 мг/м^2 поверхности тела в неделю показал, что препарат вызывал снижение воспалительной активности до 0–1-й степени, улучшение функционального статуса и приостановление прогрессирования анатомической деструкции суставов у пациентов с вариантом Стилла, пограничного по своему течению с суставной формой заболевания. Суставной синдром у этих пациентов носил полиартикулярный характер, системные проявления ограничивались умеренно выраженными лимфаденопатией, гепатомегалией и/или спленомегалией, активность соответствовала 2–3-й степени, функциональная недостаточность суставов сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (функциональный класс II + III), но без выраженной инвалидизации. Это были дети младшего и среднего школьного возраста, заболевшие в период после 4–5 лет.

У подавляющего большинства пациентов, заболевших в раннем возрасте, у которых ЮРА протекал как типичный вариант Стилла (с генерализованным суставным синдромом и лимфаденопатией, лихорадкой, гепатоспленомегалией, перикардитом, активностью заболевания 3-й степени, ранней инвалидизацией и структурными изменениями в хрящевой и костной ткани суставов), а также у 90% пациентов с аллергосептическим вариантом ЮРА, терапевтический эффект метотрексата в низких дозах (в среднем 7,3 мг/м^2 в неделю) был менее выражен. У этих больных лечение метотрексатом незначительно влияло на активность заболевания и функциональный статус и не снижало скорость прогрессирования структурных изменений в хрящевой и костной ткани суставов, что не позволило отменить или существенно снизить дозу преднизолона у 87% детей, получавших его в течение длительного времени.

Развитие костной деструкции связывается преимущественно с повышенной активностью цитокинов ИЛ 6 и ФНО α. Метотрексат в низких дозах лишь незначительно ингибирует синтез ИЛ 6 и не ингибирует синтез ФНО α, а, следовательно, не препятствует развитию деструкции хряща и кости, а также аваскулярного некроза при системном варианте ЮРА. Недостаточная блокада синтеза ИЛ 1, являющаяся следствием неполного подавления активности гидрофолатредуктазы, способствует прогрессированию процесса анатомической деструкции у больных с тяжелым течением ЮРА — вариантом Стилла. Избирательное подавление метотрексатом в низких дозах продукции коллагеназы и отсутствие влияния на синтез стромелизина и металлопротеиназ, играющих основную роль в разрушении хряща, также не предотвращает развития структурных изменений в суставах у пациентов с системными вариантами заболевания.

Влияние циклоспорина на клинические и лабораторные показатели активности у больных с аллергосептическим вариантом ЮРА и вариантом Стилла было неравнозначным (табл. 2, 3). В отличие от метотрексата, циклоспорин

Таблица 2. Динамика показателей активности заболевания у пациентов с вариантом Стилла, лечившихся метотрексатом и циклоспорином А

Показатель	Группа метотрексата (*n* = 12)		Группа циклоспорина (*n* = 14)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Количество опухших суставов	17,5 ± 3,5	10,5 ± 3,7	21,1 ± 1,8	5,6 ± 0,4**
Количество болезненных суставов	19,4 ± 4,0	11,5 ± 4,7	27,8 ± 1,6	8,1 ± 1,5**
Индекс Ричи	60,6 ± 2,3	35,5 ± 3,3**	56,4 ± 0,5	10,4 ± 0,5**
Количество системных проявлений	2,75 ± 0,3	2,0 ± 0,5*	3,76 ± 0,17	0,9 ± 0,3**
СОЭ, мм/ч	53,5 ± 5,7	30,0 ± 15,0	47,9 ± 4,0	41,1 ± 3,5
Гемоглобин, г/л	97,4 ± 2,3	106,7 ± 4,3	97,2 ± 1,7	105,0 ± 30,9
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	12,3 ± 5,3	10,5 ± 3,3	11,5 ± 1,5	10,8 ± 1,0
СРБ, абс. Нет ++ +++	 – 5 7	 2 4 6	 – 8 5	 1 9 3
IgG, мг%	1719 ± 235	1094 ± 144	2282 ± 110	2120 ± 102

Примечание.
* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с показателем до начала терапии; ** — $p < 0,001$.

Таблица 3. Динамика показателей активности заболевания у пациентов с аллергосептическим вариантом ЮРА, лечившихся метотрексатом и циклоспорином

Показатель	Группа метотрексата (*n* = 13)		Группа циклоспорина (*n* = 13)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Количество опухших суставов	8,5 ± 2,1	9,8 ± 1,1	13,5 ± 2,65	4,3 ± 1,5**
Количество болезненных суставов	9,0 ± 2,2	12,3 ± 1,5	18,3 ± 3,1	4,3 ± 0,7**
Индекс Ричи	55,6 ± 4,4	64,3 ± 3,2	30,5 ± 1,7	4,1 ± 0,3**
Количество суставов с ограничением движений	10,5 ± 3,2	13,5 ± 3,7	18,3 ± 3,1	4,5 ± 1,1**
Количество системных проявлений	3,6 ± 0,3	3,4 ± 0,5	3,5 ± 0,2	1,3 ± 0,5**
СОЭ, мм/ч	50,5 ± 5,5	52,6 ± 5,0	53,8 ± 4,2	13,3 ± 1,5*
Гемоглобин, г/л	98,5 ± 3,5	97,3 ± 4,4	98,3 ± 1,4	112,3 ± 1,5*
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	15,6 ± 4,4	15,3 ± 2,9	16,6 ± 1,3	10,1 ± 0,8**
СРБ, абс. Нет ++ +++	 – 3 10	 1 5 5	 – 6 7	 2 11 –
IgG, мг%	215 ± 156	2136 ± 145	2250 ± 98	1500 ± 73**

Примечание.
* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с показателем до начала терапии; ** — $p < 0,001$.

статистически достоверно снижал клиническую активность заболевания и лабораторные показатели у 92% пациентов с аллергосептическим вариантом ЮРА. У 85% больных с вариантом Стилла лечение циклоспорином снижало клиническую активность ревматоидного процесса, но не влияло на лабораторные показатели. В зависимости от динамики последних на фоне терапии циклоспорином функциональная способность пораженных суставов улучшалась у всех пациентов, а скорость прогрессирования структурных изменений в суставах снижалась у 73% больных с обоими вариантами ЮРА (табл. 4). Однако наблюдение в течение 5 лет лечения выявило, что у 3 больных с вариантом Стилла медленно, но прогрессировали структурные изменения преимущественно в луче-

Таблица 4. Динамика функционального статуса и процесса костно-хрящевой деструкции у больных с вариантом Стилла, лечившихся метотрексатом и циклоспорином

Показатель	Группа метотрексата (*n* = 12)		Группа циклоспорина (*n* = 14)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Функциональный класс, % I II III IV	 – – 91 9	 – 27 64 9	 – 15 54 31	 8 62 30 –
Средний функциональный класс	3,1 ± 0,1	2,8 ± 0,2	3,2 ± 0,2	2,3 ± 0,2*
Индекс качества жизни	2,8 ± 0,5	1,9 ± 0,2	2,9 ± 0,1	1,5 ± 0,1*
Анатомический класс, абс. I II III IV	 – 45 18 37	 – 27 27 46	 – 70 30 –	 – 70 30 –
Средний анатомический класс	2,9 ± 0,2	3,3 ± 0,2	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1
Индекс Ларсена для крупных суставов	5,5 ± 0,8	11,3 ± 1,0**	9,2 ± 0,5	9,3 ± 0,6
Индекс Ларсена для мелких суставов	24,7 ± 0,6	26,8 ± 0,8	36,1 ± 0,5	36,1 ± 0,5
Индекс Ларсена для тазобедренных суставов	3,4 ± 0,9	3,9 ± 0,3	4,3 ± 0,9	4,3 ± 0,9

Примечание.
* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с показателем до начала терапии; ** — $p < 0,001$.

запястных суставах. Это проявлялось сужением межсуставных щелей, особенно в мелких костях запястья. Анализ эффекта циклоспорина у этих больных показал, что за весь период лечения эффект ограничивался клиническим улучшением: исчезновением системных проявлений, уменьшением числа активных суставов (с болью, скованностью и экссудацией), улучшением функциональной способности пораженных суставов. Однако стойкой клинической ремиссии процесса добиться не удавалось, а лабораторные показатели активности у этих детей оставались высокими. Отмечалась лишь тенденция к снижению СОЭ, сывороточной концентрации СРБ и IgG. У больных с аллергосептическим вариантом ЮРА эффект циклоспорина был более выражен.

В дозе 4,5–5,0 мг/кг в день циклоспорин стимулировал репаративные процессы в хрящевой и костной ткани, купировал острый коксит, предотвращал либо приостанавливал развитие асептического некроза головок бедренных костей и способствовал восстановлению их структуры (рис. 1, 2).

Высокая противовоспалительная и иммуносупрессивная активность циклоспорина позволила отменить преднизолон у 54% и значительно снизить его дозу у 46% больных, получавших глюкокортикоид в течение 3–10 лет, а также отменить НПВП большинству пациентов. Снижение дозы и отмена преднизолона сопровождались уменьшением или исчезновением побочных эффектов, связанных с его применением, включая также возобновление процесса роста у детей.

Высокая эффективность в большинстве случаев сочеталась со сравнительно низкой концентрацией циклоспорина в крови (55,6 ± 19,6 и 59,8 ± 9,4 нг/мл на 3-м и 10-м месяцах лечения соответственно), что, вероятно, связано с повышенным клиренса циклоспорина и сокращенным периодом его полувыведения у детей.

Циклоспорин в дозах 3,0–5,0 мг/кг в день хорошо переносился больными. У подавляющего большинства пациентов препарат не вызывал нефротоксических, гепатотоксических, цитопенических и инфекционных осложнений, а также артериальной гипертензии.

Эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом при тяжелых системных вариантах ЮРА

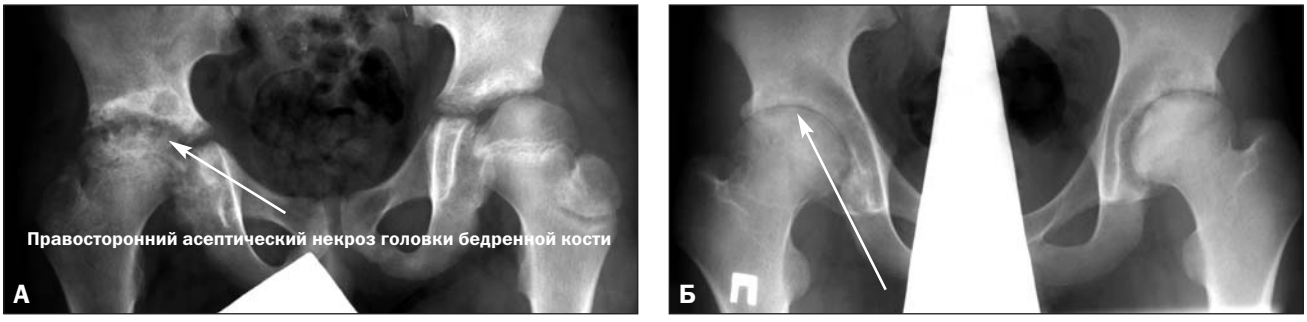
Положительные результаты первого опыта применения циклоспорина у больных тяжелым системным ревматоидным артритом явились поводом к дальнейшему поиску новых, более эффективных схем терапии иммунодепрессантами. Одним из таких подходов к лечению ЮРА явилось применение комбинированной иммуносупрессивной терапии. В частности, эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом оказалась выше, чем монотерапии каждым из этих препаратов в отдельности [20–23]. Многие исследователи считали комбина-

Рис. 1. Рентгенологическая картина области тазобедренных суставов у больной ЮРА до (А) и после (Б) лечения циклоспорином

А — больная А., 10 лет (1998 г.); Б — та же больная в возрасте 16 лет (2004 г.)

Рис. 2. Рентгенологическая картина области тазобедренных суставов у больного ЮРА до (А) и после (Б) лечения циклоспорином

А — больной Р., 12 лет (1998 г.); Б — тот же больной в возрасте 18 лет (2005 г.)



цию циклоспорина с метотрексатом одной из наиболее эффективных среди различных схем комбинированной иммуносупрессивной терапии при тяжелом ревматоидном артрите и ЮРА [24, 25]. Сообщалось о достижении 20, 50 и 70% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов и ремиссии у достоверно большего числа больных по сравнению с группами пациентов, получавших монотерапию, а также о способности комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом приостанавливать прогрессирование анатомической деструкции в суставах [26–28]. Возможной причиной подобной высокой эффективности данной комбинации препаратов может быть влияние циклоспорина и метотрексата на различные звенья патогенеза болезни. Кроме того, сообщалось о блокирующем влиянии циклоспорина на трансформацию метотрексата в неактивный метаболит (7-ОН-МТ), что может играть определенную роль в потенцировании эффекта метотрексата [29]. Показано, что назначение комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом приводит к достоверному снижению выработки ФНО α *in vitro* без угнетения экспрессии ФНО-мРНК [29].

Все вышеизложенное явилось основанием для проведения очередного исследования, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных тяжелым ЮРА [30]. В исследование было включено 47 детей (16 мальчиков и 31 девочка) (табл. 5). В связи с тяжестью состояния всем больным была назначена комбинированная терапия циклоспорином в средней дозе 4,3 ± 0,58 мг/кг/сут и метотрексатом в средней дозе 8,1 ± 1,07 мг/м^2/нед.

Основанием для назначения второго препарата у больных, включенных в исследование, была неэффективность монотерапии каждым из препаратов в отдельности: сохраняющаяся активность суставного синдрома, рецидивирование системных проявлений, высокие лабораторные показатели активности, прогрессирование функциональной недостаточности.

Таблица 5. Характеристика больных ювенильным ревматоидным артритом, включенных в исследование

Показатель	Значение
Число больных, абс.	47
Мальчики/девочки, абс.	17/30
Возраст, годы	12,1 ± 0,7
Возраст дебюта заболевания, годы	5,4 ± 0,7
Длительность заболевания, годы	6,7 ± 0,7

Все больные проходили стандартное клинико-лабораторное обследование. Контроль уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови осуществлялся 1 раз в 2 недели. Концентрацию IgA, IgM, IgG, ревматоидного фактора, СРБ в сыворотке крови определяли ежемесячно. Контроль общего анализа мочи осуществлялся 1 раз в 2 нед. Измерение артериального давления проводилось ежедневно.

Терапию циклоспорином и метотрексатом все пациенты получали в течение 6 мес, 36 (90%) пациентов — в течение 9 мес, 22 (55%) больных — в течение 12 мес, 14 (35%) пациентов — в течение 24 мес. Средняя продолжительность комбинированной терапии составила 11,5 мес (от 6 до 24 мес).

Как показали результаты проведенного исследования, уже через 6 мес от начала лечения у всех больных, включенных в исследование, отмечалась выраженная положительная динамика со стороны активности суставного синдрома: достоверно уменьшились число припухших и болезненных суставов, значение индекса Ричи (табл. 6).

Таблица 6. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных ЮРА

Показатель	До начала терапии (*n* = 47)	После начала терапии		
		через 6 мес (*n* = 47)	через 12 мес (*n* = 22)	через 24 мес (*n* = 14)
Индекс DAS	4,00 ± 0,32	2,36 ± 0,48	1,54 ± 0,21**	1,38 ± 0,18***
Число припухших суставов	7,8 ± 1,0	4,2 ± 1,0**	2,6 ± 0,6**	2,2 ± 0,3***
Число болезненных суставов	7,4 ± 1,0	4,8 ± 0,9**	2,2 ± 0,3***	2,0 ± 0,3***
Индекс Ричи	9,4 ± 1,3	6,2 ± 0,9**	4,3 ± 0,2***	3,6 ± 0,1***
Число суставов с нарушением функции	10,8 ± 1,2	8,6 ± 1,0	5,2 ± 0,6***	2,8 ± 0,3***
Число системных проявлений на одного больного	3,2 ± 0,4	2,1 ± 0,3*	1,1 ± 0,2***	0,8 ± 0,01***
СОЭ, мм/ч	46,4 ± 4,4	37,5 ± 3,3	28,6 ± 3,0	22,1 ± 5,0**
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	15,4 ± 2,1	9,4 ± 1,6*	9,7 ± 1,7	10,0 ± 1,2
Тромбоциты, $\times 10^{12}$/мл	795 ± 56	712 ± 38	545 ± 42***	470 ± 21***
Гемоглобин, г/л	80,0 ± 4,6	88,0 ± 4,3	93,0 ± 4,0*	106,0 ± 5,0***
IgG, мг%	1750 ± 211	1280 ± 107*	1189 ± 88	900 ± 57***
СРБ, мг%	15,4 ± 4,3	9,7 ± 2,0	5,2 ± 1,0*	2,3 ± 1,0**

Примечание.
* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с показателем до начала терапии; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Индекс DAS стал менее 2,4, что соответствует низкой активности заболевания. Также достоверно и значительно уменьшилось число системных проявлений на одного больного. У больных перестали рецидивировать лихорадка, сыпь, серозит, кардит, пневмонит. Сохраняющиеся системные проявления болезни не носили характера угрожающих жизни; в основном отмечались лимфаденопатия, умеренная гепатомегалия. В последующем показатели активности заболевания продолжали снижаться у всех больных, получавших комбинированную терапию. Через 12 мес лечения средний индекс DAS стал менее 1,6. К концу первого года проводимой комбинированной терапии отмечено достоверное снижение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ (табл. 6).

Проведение комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом позволило уменьшить дозу глюкокортикоидов, получаемых больными *per os*. 11 пациентам через 24 месяца от начала комбинированной терапии средняя доза преднизолона была снижена с 8,9 ± 1,24 до 4,2 ± 0,96 мг в сутки ($p < 0,001$); 4 пациентам преднизолон был отменен через 1,25 ± 0,32 года, двум больным снизить дозу глюкокортикоида не удалось.

На фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом значительно наросла функциональная активность пациентов: через 24 мес лечения функциональной недостаточности не наблюдалось (ФК I) у 55% пациентов, у 35% больных функциональная недостаточность была, но не сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), и лишь у 10% больных сохранялось ограничение способности к самообслуживанию (ФК III) (рис. 3).

Глобальная оценка эффективности комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом показала, что у 50% пациентов через 12 мес терапии была зафиксирована клинико-лабораторная ремиссия, у 15% пациентов — I степень активности, активность соответствовала II степени у 20% пациентов. Третья степень активности болезни сохранялась лишь у 15% больных. В дальнейшем у детей, продолжающих лечение, наблюдалось снижение общей активности процесса: через 24 мес после начала комбинированной терапии клинико-лабораторная ремиссия отмечалась у 55% пациентов, I степень активности заболевания — у 25% пациентов, II степень активности — у 5% больных, III степень активности — по-прежнему сохранялась у 15% пациентов (рис. 4).

Побочные эффекты комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом были редкими и нетяжелыми. Они включали транзиторное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови у 2 больных, транзиторное повышение уровня билирубина — у 2, транзиторное повышение уровня креатинина и мочевины — у 2, умеренную артериальную гипертензию — у 8 пациентов. У 1 больного была отмечена умеренная эритропения, у 1 — эритроцитурия. Эти явления требовали лишь временной отмены препаратов и назначения симптоматической терапии.

Эффективность терапии циклоспорином и пульс-терапии метотрексатом при тяжелом системном ревматоидном артрите

У определенной части пациентов с тяжелым системным ЮРА комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом в стандартной дозе оказывала недостаточный терапевтический эффект, что явилось основанием для проведения исследования эффективности терапии циклоспорином и пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю [31].

Рис. 3. Динамика функциональной активности больных ЮРА на фоне терапии циклоспорином и метотрексатом

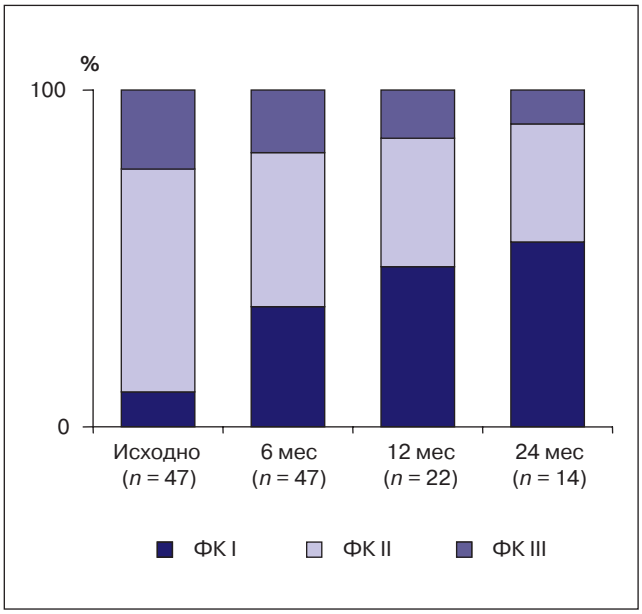
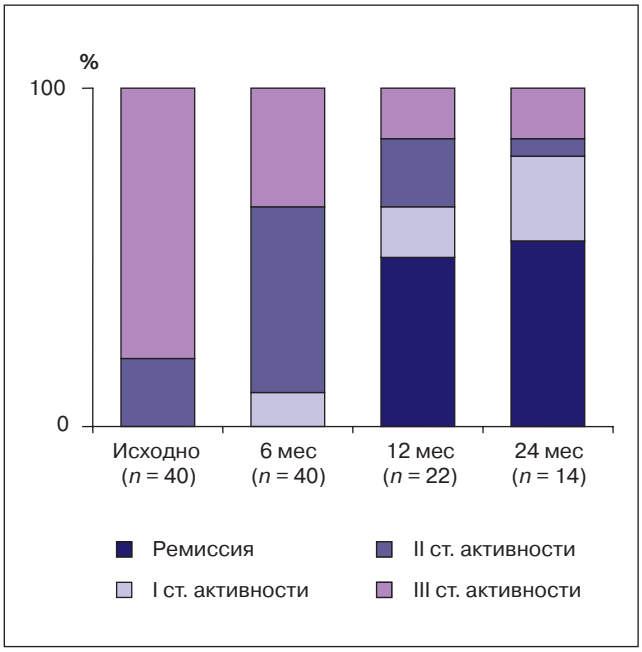


Рис. 4. Общая эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных ЮРА



В исследование было включено 80 детей (32 мальчика и 48 девочек). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от характера иммуносупрессивной терапии. В основную группу вошло 40 пациентов с системным вариантом ЮРА, получавших циклоспорин в дозе 3,5–4,0 мг/кг массы тела в сутки и пульс-терапию метотрексатом в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю. Группу сравнения составили 40 больных с системным вариантом ЮРА, получавших комбинированную терапию циклоспорином в дозе 4,0 мг/кг массы тела в сутки и метотрексат в стандартной дозе (не более 15 мг/м^2 поверхности тела в неделю внутримышечно (табл. 7).

Таблица 7. Демографическая и клиническая характеристика больных ЮРА, включенных в исследование

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Число больных, абс.	40	40
Мальчики/девочки, абс.	18/22	14/26
Возраст, годы	7,5 ± 4,1	12,1 ± 0,7
Возраст дебюта заболевания, годы	2,8 ± 2,0	5,4 ± 0,7
Длительность заболевания, годы	4,7 ± 3,7	6,7 ± 0,7
Индекс DAS	4,70 ± 0,55	4,00 ± 0,32
Число припухших суставов	11,9 ± 3,2	7,8 ± 1,0
Число болезненных суставов	13,9 ± 4,5	7,4 ± 1,0
Индекс Ричи	26,8 ± 6,7	9,4 ± 1,3
Число суставов с нарушением функции	13,8 ± 4,3	10,8 ± 1,2
Число системных проявлений на одного больного	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,4
СОЭ, мм/ч	50,2 ± 4,4	46,4 ± 4,4

Несмотря на проведение активной противоревматической терапии, перед началом исследования у пациентов обеих групп имелись признаки активного артрита (индекс DAS > 2,4). В основной группе индекс активности болезни составил 4,7 ± 0,6, в группе сравнения — 4,0 ± 0,3, что соответствовало высокой активности болезни. Достоверной разницы по степени активности заболевания между двумя группами не выявлялось (табл. 7).

У больных обеих групп наблюдались системные проявления болезни, причем среди них значительную часть составляли такие опасные для жизни клинические симптомы, как фебрильная лихорадка (у 90% больных основной и 54% больных контрольной группы), кардит (у 40 и 63% пациентов соответственно), пневмонит (у 20 и 17% пациентов). Выраженная гепатоспленомегалия выявлялась у 29 и 20% пациентов соответственно.

Наряду с системными проявлениями у всех пациентов, включенных в исследование, отмечалось нарушение функциональной способности различной степени выраженности. В основной группе нарушений функциональной способности (I ФК) не было лишь у 3 (7%) пациентов, у 20 (50%) — функциональные нарушения были, но не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (II ФК), у 17 (43%) — функциональные нарушения в суставах сопровождались ограничением способности к самообслуживанию, что соответствовало ФК III (рис. 5). В группе сравнения функциональных нарушений не было у 4 (10%) больных, 26 (65%) больных относились к ФК II, 12 (23%) пациентов — к ФК III.

Учитывая тяжесть состояния, активный суставной синдром и системные проявления заболевания, больным основной группы был назначен циклоспорин в средней дозе 4,4 ± 0,61 мг/кг массы тела в сутки и одновременно начата пульс-терапия метотрексатом дозе 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю. Пульс-терапия проводилась 1 раз в неделю в течение 8 нед с дальнейшим постепенным снижением дозы метотрексата до 25 мг/м^2 поверхности тела в/м 1 раз в неделю. Больным группы сравнения была назначена комбинированная терапия циклоспорином в средней дозе 4,3 ± 0,58 мг/кг/сут и метотрексатом в средней дозе 8,1 ± 1,07 мг/м^2/нед.

Уже через 3 мес от начала лечения у больных обеих групп наблюдалась значительная положительная динамика со стороны активности суставного синдрома: достоверно уменьшились число припухших и болезненных суставов, а также значение индекса Ричи (табл. 8). У больных основной группы индекс DAS стал менее 1,6 (соответствует критериям клинико-лабораторной ремиссии), у больных контрольной группы этот показатель был менее 2,4 (указывает на низкую активность заболевания). Также достоверно и значительно снизилось число системных проявлений на одного больного у пациентов обеих групп, причем в основной группе этот показатель составил менее 1 на одного больного. У больных перестали рецидивировать лихорадка, сыпь, серозит, кардит, пневмонит. Сохраняющиеся системные проявления болезни не носили характера угрожающих жизни; в основном отмечались лимфаденопатия, умеренная гепатомегалия. В последующем показатели активности заболевания продолжали снижаться у всех больных (табл. 8).

Через 6 мес лечения и у больных контрольной группы средний индекс DAS был менее 2,4, но выше 1,6, что свидетельствовало о низкой активности заболевания, но не позволяло констатировать развитие клинико-лабораторной ремиссии. В то же время у больных основной группы индекс DAS был по-прежнему низким, то есть ремиссия заболевания, достигнутая к 3-му мес от начала терапии, сохранялась.

На фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом в высокой дозе значительно наросла функциональная активность пациентов: через 3 мес лечения функциональная недостаточность не наблюдалось (ФК I) у 60% больных основной группы, у 35% детей функциональная недостаточность была, но не сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), лишь у 5% пациентов этой группы сохранялось ограничение способности к самообслуживанию (ФК III). В контрольной группе восстановление функциональной активности больных отмечено в значительно более поздние сроки: через 3 мес от начала терапии у 45% больных движения в суставах были в полном объеме

Сандиммун® Неорал® – рациональный выбор для базисной терапии ревматоидного артрита

Раннее начало лечения

+

Активное динамическое наблюдение

+

Комбинированная терапия

↓

Сандиммун® Неорал®

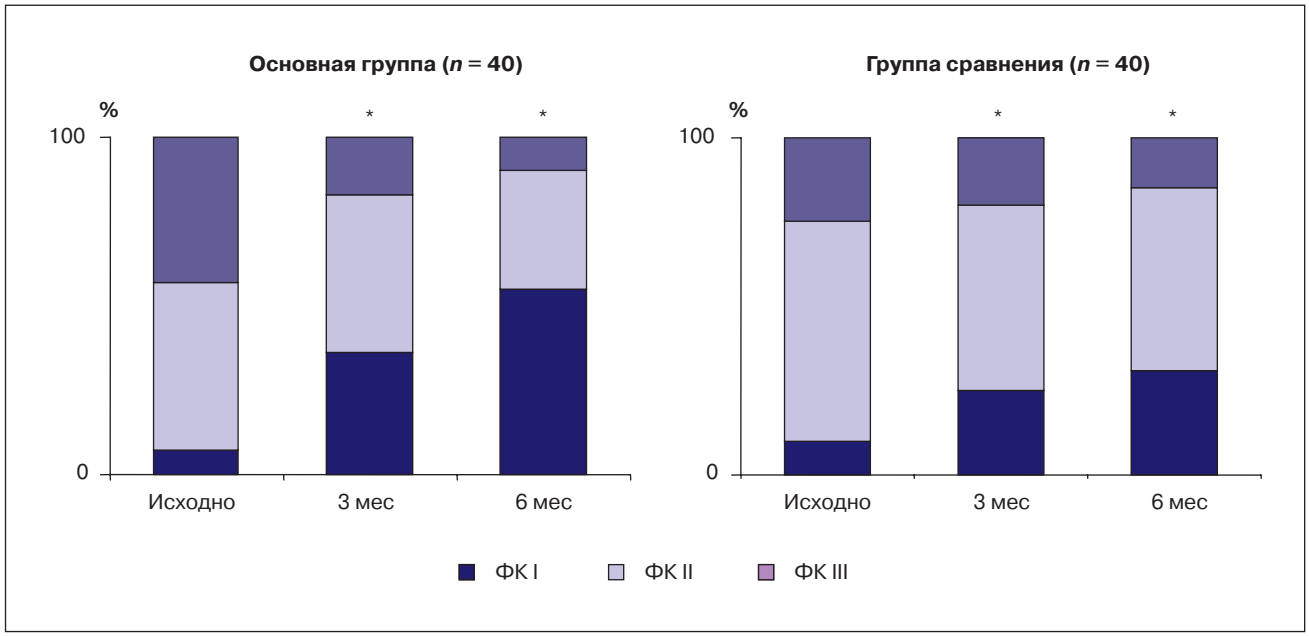
САНДИММУН® НЕОРАЛ® (SANDIMMUN® NEORAL®)
САНДИММУН® (SANDIMMUN®)
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Циклоспорин. *Сандиммун® Неорал®*. Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл. *Сандиммун®*. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксиэтилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов солидных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТПХ); для *Сандиммуна Неорала* – лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты. Для *Сандиммуна Неорала* – лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показания и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспорину или любому другому компоненту препарата. Для *Сандиммуна* – концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксиэтилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕЛ). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** *Сандиммун Неорал* должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперурикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий; при одновременном назначении с лекрадипином. Опыт применения у детей ограничен. Для *Сандиммуна Неорала* при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, пациентам пожилого возраста. Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении *Сандиммуном* и *Сандиммуном Неоралом* следует отказаться от грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Аминогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВС; блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов; такролимус, нифидипин, лерканидипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, эверолимус, сиролимус; производные фиброевой кислоты; кетоконазол, вориконазол, флуконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы; дилтиазем, никардипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амиодарон; холиевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, азитромицин; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой продырявленный, тиклопидин, сульфинпиразон, тербинафин. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушение функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея; гиперкалиемия, гиперурикемия, гипомагниемия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, ажитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** *Сандиммун.* Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке. *Сандиммун Неорал.* Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке. Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.
САНДИММУН
«Новартис Фарма АГ», Швейцария
САНДИММУН НЕОРАЛ
Раствор для приема внутрь
«Новартис Фарма АГ», Швейцария, произведено «Новартис Фарма С.А.С.», Франция
Капсулы
«Новартис Фарма АГ», Швейцария, произведено «Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ», Германия
Упаковано «Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ», Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия

NOVARTIS
INFECTIOUS DISEASES, TRANSPLANTATION & IMMUNOLOGY

ООО «Новартис Фарма»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268.
http://www.novartis.ru

Неорал
ЦИКЛОСПОРИН

Рис. 5. Динамика функциональной активности больных ЮРА на фоне терапии циклоспорином и пульс-терапии метотрексатом



Примечание.
* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с распределением детей с ФК I–III.

Таблица 8. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне пульс-терапии метотрексатом и терапии циклоспорином больных ЮРА

Показатель	До начала терапии (*n* = 40)	После начала терапии		
		через 8 нед (*n* = 40)	через 3 мес (*n* = 40)	через 6 мес (*n* = 40)
Индекс DAS	4,7 ± 0,55	2,18 ± 0,4	1,51 ± 0,33**	1,47 ± 0,23***
Число припухших суставов	11,9 ± 3,2	5,0 ± 1,2**	3,0 ± 0,7**	3,0 ± 0,3***
Число болезненных суставов	13,9 ± 4,5	5,4 ± 1,0**	2,2 ± 0,3***	2,0 ± 0,3***
Индекс Ричи	26,8 ± 6,7	7,2 ± 1,9**	2,4 ± 1,8***	2,2 ± 1,0***
Число суставов с нарушением функции	13,8 ± 4,3	6,6 ± 1,0	3,2 ± 0,9***	2,7 ± 0,4***
Число системных проявлений на одного больного	3,1 ± 1,0	0,4 ± 0,6*	0,3 ± 0,8***	0,4 ± 1,0***
СОЭ, мм/ч	50,2 ± 4,4	21,5 ± 3,3	12,1 ± 4,0	15,6 ± 5,0**
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	16,9 ± 5,1	10,9 ± 1,6	9,6 ± 1,7	10,9 ± 1,2
Тромбоциты, $\times 10^{12}$/мл	689 ± 87	491 ± 58	449 ± 51***	461 ± 21***
Гемоглобин, г/л	98,6 ± 4,6	107,6 ± 4,6	117,0 ± 6,0*	121,0 ± 5,0***
IgG, мг%	1371 ± 243	982 ± 102*	918 ± 88	982 ± 57***
СРБ, мг%	17,7 ± 5,2	2,5 ± 2,0	1,4 ± 1,0*	1,2 ± 1,0**

Примечание.
* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с показателем до начала терапии; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

(ФК I), а у 40% пациентов наблюдалась умеренная функциональная недостаточность суставов (ФК II). Ограничения к самообслуживанию отмечались у 15% пациентов.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение, что в группе пациентов, получавших терапию циклоспорином и пульс-терапию метотрексатом, снижение активности заболевания и числа системных проявлений, а также нарастание функциональной активности пациентов наступало в более ранние сроки, чем у больных, получавших комбинированную терапию циклоспорином и метотрексатом в стандартной дозе. Через 3 мес после начала терапии у

большинства больных основной группы была достигнута клинико-лабораторная ремиссии, в то время как у больных контрольной группы была отмечена лишь тенденция к снижению активности заболевания.

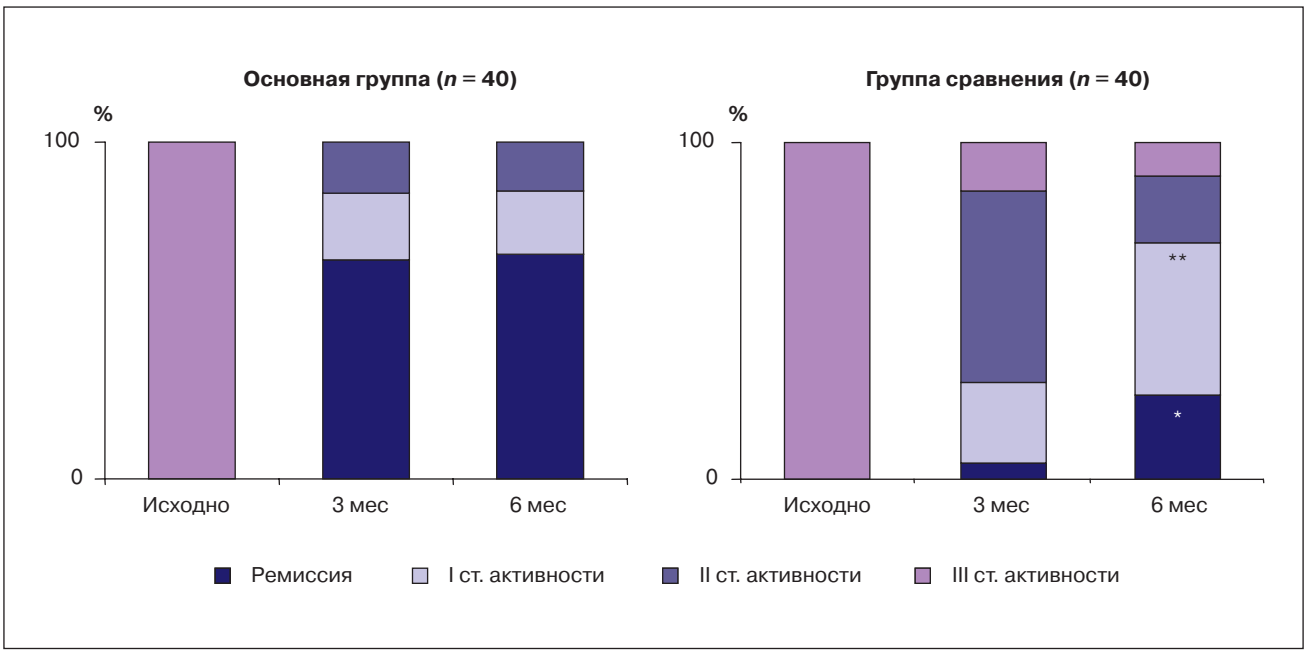
Глобальная оценка эффективности пульс-терапии метотрексатом и циклоспорином показала, что у 65% пациентов через 3 мес от начала терапии была зафиксирована клинико-лабораторная ремиссия, у 20% пациентов активность заболевания соответствовала I степени, и лишь у 15% больных сохранялась II степень активности болезни. В дальнейшем у больных, продолжающих лечение, наблюдалось снижение общей активности процесса: через 6 мес после начала комбинированной терапии клинико-лабораторная ремиссия отмечалась у 70% пациентов, I степень активности заболевания — у 20% пациентов, II степень активности — у 15% пациентов (рис. 6). В контрольной группе через 3 мес клинико-лабораторная ремиссии была зафиксирована лишь у 5% больных, I степень активности заболевания отмечалась у 25%, II и III степень активности — у 60% и 15% больных соответственно.

В основной группе побочные эффекты от проводимой терапии также были нечастыми и нетяжелыми. У 3 больных отмечалось транзиторное повышение уровня транаминаз в сыворотке крови. На фоне пульс-терапии метотрексатом у 4 детей отмечено присоединение вторичной инфекции, что проявлялось фебрильной лихорадкой, повышением числа лейкоцитов, по данным клинического анализа крови, а также подтверждалось показателями прокальцитонинового теста (больше 2 нг/мг в сыворотке крови). На фоне антибактериальной и заместительной терапии человеческим нормальным иммуноглобулином для внутривенного введения все проявления вторичной инфекции были купированы, и в дальнейшем пульс-терапия метотрексатом была продолжена.

Фактические данные, полученные в ходе проведенных исследований и опыт длительного многолетнего использования циклоспорина, позволили сделать ряд заключений.

1. Циклоспорин в дозах 3,5–5,0 мг/кг массы тела в сутки существенно улучшает функциональный статус, снижает скорость нарастания структурных изменений в суставах, стимулирует репаративные процессы в хрящевой и костной ткани у больных с тяжелыми системными вариантами ЮРА вне зависимости от динамики лабораторных показателей активности [6].
2. Влияние циклоспорина на функциональный статус больных, а также скорость прогрессирования анатомической деструкции проявляется уже через 10–12 мес после начала лечения. У больных с вариантом Стилла препарат эффективен в дозах 3,5–4,0 мг/кг массы тела в сутки, с аллергосептическим вариантом — 4,0–4,5 мг/кг в массы тела в сутки, у пациентов с кокситом и асептическим некрозом головки бедренной кости — 4,5–5,0 мг/кг массы тела в сутки. Эффект сохраняется и нарастает в последующие годы лечения.
3. Циклоспорин приостанавливает прогрессирование деструкции хрящевой и костной ткани у больных с вариантом Стилла и стимулирует репаративные процессы у пациентов с аллергосептическим вариантом ЮРА.
4. Комбинированная терапия циклоспорином в дозе 4,3 ± 0,58 мг/кг массы тела в сутки и метотрексатом в дозе 8,1 ± 1,07 мг/м^2 поверхности тела в неделю эффективна у больных тяжелым системным «поздним» (длительность более 2-х лет) ЮРА, резистентным к монотерапии каждым из препаратов. Она индуцирует развитие клинико-лабораторной ремиссии у 55% больных с длительно текущим ЮРА в среднем через год после начала лечения.

Рис. 6. Влияние терапии циклоспорином и пульс-терапии метотрексатом на степень активности заболевания у больных ЮРА



Примечание:
* — статистически значимое ($p < 0,01$) отличие по сравнению с предыдущим значением; ** — $p < 0,001$.

5. Применение комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом позволяет снизить дозу преднизолона и отменить его, а также не назначать самому тяжелому контингенту больных с системным вариантом ЮРА.
6. Комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом значительно улучшает функциональную способность суставов у больных ЮРА, тем самым уменьшая степень инвалидизации пациентов и предотвращая развитие социальной и психологической дезадаптации детей.
7. Терапия циклоспорином в дозе 4,3 ± 0,58 мг/кг в сутки и метотрексатом в высокой дозе — 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю эффективна у больных тяжелым системным ЮРА, резистентным к терапии другими иммунодепрессантами. Она индуцирует развитие клинико-лабораторной ремиссии у 65% больных ЮРА в среднем через 3 месяца после начала лечения.
8. Комбинация циклоспорина и метотрексата в высокой дозе позволяет быстро купировать системные проявления заболевания, такие как лихорадка, кардит, пневмонит, гепатоспленомегалия.
9. Применение пульс-терапии метотрексатом в сочетании с приемом циклоспорина эффективнее, чем комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом в стандартной дозе. Уже через 3 мес после начала терапии у большинства больных основной группы достигается клинико-лабораторная ремиссия, в то время как у больных, лечащихся стандартными дозами препаратов, через 3 мес была отмечена лишь тенденция к снижению активности заболевания.

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН накоплен большой опыт по применению циклоспорина у детей. В настоящее время терапию этим препаратом в разных режимах получает более 150 пациентов с тяжелым системным вариантом ЮРА. У всех больных применяется только оригинальный препарат циклоспорина в виде микроэмульсии, что позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов и в то же время обеспечивает достаточно высокую эффективность проводимой терапии.

Оригинальный препарат циклоспорина — Сандиммун Неорал (Новартис Фарма, Швейцария) выпускается в форме микроэмульсии. Это обеспечивает более быстрое и равномерное всасывание препарата, повышает его биодиступность на 29% по сравнению с обычной формой циклоспорина. Кроме того, всасывание микроэмульсинной формы циклоспорина не зависит от количества желчи. Все эти преимущества эмульсионной технологии значительно снижают интраиндивидуальные колебания концентрации циклоспорина в крови, делают предсказуемым фармакологический профиль, что значительно снижает риск передозировки и недостаточной эффективности терапии при длительном использовании [33, 34].

В последнее время на отечественном фармацевтическом рынке появилось большое количество препаратов-дженериков. Их использование сопряжено со значительными сложностями, поскольку эти препараты обладают фармакокинетическими характеристиками, отличными от оригинального препарата. При использовании препаратов-дженериков Сандиммуна Неорала возникает два принципиальных вопроса: об идентичности их биодоступности, под которым понимают сходство фармакокинетических параметров, оригинальному препарату, и о биоэквиваленткости, т.е. сходстве клинической эффективности различных препаратов циклоспорина.

Необходимо отметить, что эффективность препаратов-дженериков циклоспорина при различных нозологических формах не исследовалась в многоцентровых, двойных слепых плацебоконтролируемых испытаниях.

В исследованиях, проведенных в НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, было показано, что у пациентов, получавших дженерики циклоспорина, достоверно чаще развивалось такое жизнеугрожающее состояние, как острое отторжение трансплантата. Трехлетняя выживаемость пациентов, получающих препараты-дженерики после трансплантации почки, также была достоверно ниже [34, 35].

Химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова провел исследование качественного состава препаратов, произведенных на основе циклоспорина, а именно Биорала, Консупрена, Вероциклоспорина, Equoral и Циклоспорина Гексал [34]. Аналогичные исследования ранее проводились и в Брайтонском университете [36, 37].

Как показали результаты проведенного исследования, качественный состав всех препаратов-дженериков существенно отличался от состава оригинального препарата — Сандиммуна Неорала. Так, в Биорале нет этанола, в Консупрене содержание DL-α-токоферола снижено до 13% (контрольные пределы 20–120%), этанола — до 65% (контрольные пределы 80–120%) и нет пропиленгликоля. В Циклоспорине Гексал содержание этанола повышено до 171%, а пропиленгликоля нет. В Equoral отсутствует DL-α-токоферол.

Также в исследуемых препаратах-дженериках было снижено содержание действующего вещества — циклоспорина А: его содержание составляет 82,5% — в Биорале, 90,7% — в Циклоспорине Гексал, в оригинальном препарате — 93,5%.

Необходимо отметить, что при сниженном количестве необходимых примесей и действующего вещества циклоспорина в Циклоспорине Гексал были обнаружены посторонние примеси, содержание которых значительно превышало предельно допустимые концентрации.

Таким образом, ни один из представленных препаратов по качественному составу не соответствовал оригинальному препарату. Кроме того, ни одно из этих лекарственных средств не выпускается в виде микроэмульсии, которая обеспечивает равномерное всасывание препарата и его биодоступность.

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать заключение, что пятнадцатилетний опыт применения циклоспорина в детской ревматологической практике свидетельствует о том, что этот препарат занял прочное место в протоколе лечения тяжелого системного ревматоидного артрита. Высокая эффективность, хорошая переносимость и доступный контроль за токсичностью препарата делает его незаменимым в практике детского ревматолога.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007. — С. 359.
2. Kutukculer N., Caglayan S., Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF alpha, IL 1 alpha, IL 6) and T-cell derived (IL 2, IL 4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: Correlations with clinical and laboratory parameters // Clin. Rheumatol. — 1998. — № 17. — P. 288–292.
3. Mangge H., Kenzian H., Gallistl S. et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes // Arthr. Rheum. — 1995. — № 38. — P. 211–220.
4. Sesin C.A., Bingham C.O. 3rd. Remission in rheumatoid arthritis: wishful thinking or clinical reality? // Semin. Arthritis. Rheum. — 2005. — V. 35, № 3. — P. 185–196.
5. Fleischmann R. Safety and efficacy of disease-modifying antirheumatic agents in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis // Expert Opin. Drug Saf. — 2003. — V. 2, № 4. — P. 347–365.
6. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные болезни» № 5. — М., 2002. — С. 127.
7. Reiff A., Shaham B., Wood B.P. et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 1995. — V. 13, № 1. — P. 113–118.
8. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA. — 2005. — V. 294, № 13. — P. 1671–1684.
9. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis // Reumatizam. — 2002. — V. 49, № 1. — P. 20–24.
10. Ravelli A., Viola S., Migliavacca D. et al. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis // J. Pediatr. — 1999. — V. 135, № 3. — P. 316–320.
11. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // Arthr. Rheum. — 2000. — V. 43, № 8. — P. 1849–1857.
12. Chikanza I.C. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives // Paediatr. Drugs. — 2002. — V. 4, № 5. — P. 335–348.
13. Алексеева Е.И. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита: Автореф. дис. … докт. мед. наук. — М., 2000. — С. 48.
14. Drosos A.A., Voulgari P.V., Katsaraki A. et al. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study // Rheumatol. Int. — 2000. — V. 19, № 3. — P. 113–118.
15. Drosos A.A., Voulgari P.V., Papadopoulos I.A. et al. Cyclosporine A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective, randomized 24-month study // Clin. Exp. Rheumatol. — 1998. — V. 16, № 6. — P. 695–701.
16. Marcos J.C., Maccagno A., Gutfraind E. et al. Efficacy, tolerability and safety of cyclosporine for microemulsion in the treatment of active rheumatoid arthritis. Open study // Medicina (B Aires). — 2000. — V. 60, № 4. — P. 435–440.
17. Gerloni V., Cimaz R., Gattinara M. et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study // Rheumatol. — 2001. — V. 40, № 8. — P. 907–913.
18. Haagsma C.J., van Riel P.L. Combination of second-line antirheumatic drugs // Ann. Med. — 1997. — V. 29, № 2. — P. 169–173.
19. Johnsen V., Forre O., Haga H.J. et al. Combination therapy in rheumatoid arthritis // Tidsskr. Nor. Laegeforen. — 2003. — V. 123, № 11. — P. 1511–1513.
20. Ravelli A., Moretti C., Temporini F. et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2002. — V. 20, № 4. — P. 569–572.
21. Ferraccioli G.F., Gremese E., Tomietto P. et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years // Rheumatol. — 2002. — № 41. — P. 892–898.
22. Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al. Combination Therapy with Cyclosporine and Methotrexate in Severe Rheumatoid Arthritis // N. Eng. J. Rheumatol. — 1995. — V. 333, № 3. — P. 137–142.
23. Garrood T., Scott D.L. Combination therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis // BioDrugs. — 2001. — V. 15, № 8. — P. 543–561.
24. Sarzi-Puttini P., D'Ingianna E., Fumagalli M. et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis // Rheumatol. Int. — 2005. — V. 25, № 1. — P. 15–22.
25. Darmawan J., Rasker J.J., Nuralim H. Ten-year radiographic outcome in patients with rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis treated with aggressive immunosuppressive combination therapy // J. Rheumatol. Suppl. — 2004. — № 69. — P. 66–69.
26. Marchesoni A., Battafarano N., Arreghini M. et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone // Rheumatol. — 2003. — V. 42, № 12. — P. 1545–1549.
27. Gerards A.H., Landewé R.B.M., Prins A.P.A. et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — № 62. — P. 291–296.
28. Fox R.I., Morgan S.L., Smith H.T. et al. Combined oral cyclosporin and methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis elevates methotrexate levels and reduces 7-hydroxymethotrexate levels when compared with methotrexate alone // Rheumatol. — 2003. — № 42. — P. 989–994.
29. Giacomelli R., Cipriani P., Matucci Cerinic M. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNF alpha production without decreasing TNF alpha mRNA levels. An in vivo and in vitro study // Clin. Exp. Rheumatol. — 2002. — V. 20, № 3. — P. 365–372.
30. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006 — Т. 5, № 2 (приложение «Ревматические болезни»). — С. 19–27.
31. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность различных режимов иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2007 — Т .6, № 2. — С. 29–34.
32. Столяревич Е.С., Сандиммун-Неорал и генеричесие препараты циклоспорина; проблема взаимозаменяемости // Нефрология и диализ. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 141–146.
33. Столяревич Е.С., Суханов А.В., Томилина Н.А. и др. К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами Циклоспорина в поздние сроки после аллотрансплантации почки // Нефрология и диализ. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 145–154.
34. Суханов А.В., Столяревич Е.С., Котенко О.Н., и др. Хроническая нефротоксичность циклоспорина А: функционально-морфологическая характеристика и клинические проявления в поздние сроки после трансплантации почки // Нефрология и диализ. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 170–177.
35. Tanaka Y., Tsujimura S. Clinical implication of cyclosporin for rheumatoid arthritis // Nippon Rinsho. — 2002. — V. 60, № 12. — P. 2345–2350.
36. Noble S., Markham A. Cyclosporin: a review of its pharmacokinetic proreties, clinical efficacy and tolerability of micriemulsion-based formulation (Neoral) // Drugs. — 1995. — № 50. — P. 924–941.
37. Толкушин А.Г., Куликов А.Ю. Материалы Международного Конгресса развития фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации. — 2006. — С. 216–217.