

© А.В.Смирнов, И.И.Трофименко, 2010
УДК 616.611-002-08.332

А.В. Смирнов^{1,2}, И.И. Трофименко¹

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА В ЛЕЧЕНИИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ

A.V. Smirnov, I.I. Trofimenko

PRACTICAL ISSUES OF CYCLOSPORINE IN THE TREATMENT OF GLOMERULOPATHY

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Научно исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

На основании современных представлений о механизмах действия циклоsporина изложены практические рекомендации по его применению при различных формах идиопатических гломерулопатий.

Ключевые слова: циклоспорин, лечение гломерулопатий, фокально-сегментарный гломерулосклероз, болезнь минимальных изменений, мембранозная нефропатия.

ABSTRACT

Based on current concepts of mechanisms of action of cyclosporine the practical recommendations on its application in various forms of idiopathic glomerulopathies are provided.

Key words: cyclosporine, glomerulopathy treatment, focal segmental glomerulosclerosis, minimal change disease, membranous nephropathy.

Открытие новых механизмов действия циклоsporина (ЦС) и глюкокортикоидов (ГК) на уровне подоцита, очевидно, в скором времени потребует пересмотра тактики лечения взрослых пациентов со стероид-резистентной и стероидозависимой болезнью минимальных изменений (БМИ), мембранозной нефропатией (МН), идиопатическим фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) [1]. В последние годы все большее число нефрологов склоняются к мысли о том, что лечение ЦС в комбинации с ГК может быть терапией первой линии, по крайней мере, при МН и ФСГС [2–5]. Так, первичная комбинированная терапия ГК и ЦС при МН ассоциируется с более частой ремиссией нефротического синдрома (НС) по сравнению с лечением ГК и цитостатиками: соответственно 85 и 55%. Кроме того, такая схема терапии лучше переносится больными и реже сопровождается побочными эффектами [4, 6]. В последнем крупном метаанализе результатов терапии ФСГС у взрослых был сделан вывод, что имеющиеся на сегодняшний день данные не дают оснований рекомендовать алкилирующие цитоста-

тики (циклофосфан) в качестве терапии ФСГС у взрослых. И далее авторы заключают, что больший шанс войти в ремиссию (полную или неполную) имели пациенты, получавшие ЦС в дозе 3,5–5 мг/кг/сут по сравнению с больными, находящимися на монотерапии преднизолоном [7]. J.H.N. Ehrich и соавт. (2007), являющиеся убежденными сторонниками использования ЦС при ФСГС, четко продемонстрировали, что схема лечения стероид-резистентного ФСГС у детей, включавшая пульс-терапию ГК, а затем ГК в низких дозах (40 мг/м²) в сочетании с ЦС (150 мг/м²), приводит к полной ремиссии НС почти в 90% случаев в течение 24–30 мес наблюдения [5].

Алгоритмы практического ведения пациентов с БМИ, МН и ФСГС, которые явились итогом работы международной группы экспертов, были опубликованы в журнале «Kidney International» в 2007 г. [3]. В этих схемах терапии, ориентированных на практических врачей, ЦС рекомендуется в случаях, резистентных к обычной комбинации ГК с цитостатиками, но допускается его применение и в качестве терапии первой линии, особенно у тех пациентов, у которых выявляются противопоказания к лечению ГК или отмечается стероид-резистентность (стероид-токсичность). Данные алго-

Трофименко И.И. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, тел. (812)-234-91-94, e-mail: it@nephrolog.ru

ритмы, переведенные на русский язык, недавно были опубликованы в журнале «Нефрология и диализ» [8].

Длительную историю применения ЦС в трансплантологии окружает ореол слухов и «личных мнений». Данная статья предназначена нефрологу, который сознательно остановил свой выбор на ЦС, исходя из имеющейся на сегодняшний день информации о механизмах его действия, причем не только на уровне Т- и В-лимфоцитов, и желает иметь в своем распоряжении сведения по безопасному его применению у нефрологических больных.

Первый вопрос, который интересует ответственного за свои действия врача-нефролога, – может ли он приступить к терапии ЦС, не имея практического опыта в ведении трансплантационных больных. На этот вопрос следует ответить утвердительно. Любой нефролог, имеющий практический опыт в применении ГК и цитостатиков, может применять ЦС, однако, при этом следует знать и заранее предусмотреть ряд моментов.

Во-первых, нефрологу необходимо быть уверенным в правильности морфологического диагноза нефропатии. В случаях БМИ, МН и ФСГС потребуются данные не только световой, но и электронной микроскопии. Последняя служит обязательным стандартом при решении вопроса о назначении ЦС, так как позволяет количественно оценить степень повреждения и сохранности подоцитов. Последний факт имеет решающее значение в прогнозировании результатов лечения (подробнее см. Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология* 2010; 14(4):9-22).

Во-вторых, нефрологу необходимо иметь доступ к референтной лаборатории, способной качественно и воспроизводимо выполнять биохимические анализы крови на креатинин, мочевины, глюкозу, трансаминазы, мочевую кислоту, билирубин, калий, натрий, кальций и магний. Кроме того, в лаборатории должен быть налажен метод определения мочевой экскреции белка (оптимальным методом оценки протеинурии является исследование мочи с пирогалловым красным) и внедрен способ оценки суточной протеинурии путем расчета коэффициента протеин/креатинин (мг/г) в одноразовой порции мочи.

В-третьих, необходимо иметь официальную возможность амбулаторного наблюдения больных, о чем необходимо заранее договориться с руководством лечебного учреждения. Консультировать больных «в свободное от работы время», «от случая к случаю», по «собственной инициативе» в данной ситуации недопустимо.

В-четвертых, необходимо иметь возможность определения уровня ЦС в крови референтным методом и на официальной основе (ошибки иногда бывают на порядок).

В-пятых, надо заранее предусмотреть возможность повторной нефробиопсии с целью оценки хронической циклоспориновой нефротоксичности.

Сведения о препарате

С механизмом действия ЦС и его плейотропными эффектами на уровне подоцита читатель может подробно ознакомиться в статье, опубликованной в этом номере журнала [1]. В настоящее время золотым стандартом препарата «циклоспорин» является его микроэмульсионная форма – «Сандиммун – Неорал». Данный препарат выпускается в трех формах, в желатиновых капсулах по 10, 25, 50 и 100 мг в блистерной упаковке. В растворе для приема внутрь 100 мг/мл во флаконах по 50 мл с дозирующим устройством в виде шприца. В виде концентрата в ампулах (5 мл) для внутривенного введения 50 мг/мл. Для лечения гломерулопатий преимущественно используются капсулы, у детей – раствор для приема внутрь.

Микроэмульсионная формула ЦС (Неорал) является преконцентратом, которая при контакте с желчью и кишечным соком в просвете желудочно-кишечного тракта формирует микроэмульсию. Биодоступность старых форм выпуска циклоспорина колебалась в непредсказуемых пределах (от 5 до 89%) и в среднем составляла 30%. Неорал имеет гораздо лучшую биодоступность и меньшую вариабельность при абсорбции, как внутрииндивидуальную, так и межиндивидуальную. Тем не менее, внутрииндивидуальная вариабельность остается достаточно высокой и может составлять 20–50% площади под кривой. Эта вариабельность абсорбции требует частого мониторинга уровня препарата для поддержания стабильного режима дозирования [9].

Биодоступность у генерических форм циклоспорина может также колебаться в широких пределах, которые должны быть установлены самим врачом в ходе применения препарата (более частый и более строгий контроль уровня препарата в крови). Если имеется возможность применять только генерические формы, то необходимо остановить свой выбор на одной из них и на практике оценить степень биодоступности и эффективности препарата.

Крайне нежелательным является переход с одного препарата на другой.

После всасывания только небольшая часть ЦС циркулирует в крови в свободном виде ($\approx 7\%$), 60% – связано с эритроцитами, а 33% – с липопротеинами (низкой и высокой плотности). Циклоспорин

Таблица 1

Факторы, оказывающие влияние на фармакокинетику циклоспорина

Увеличение уровня циклоспорина в крови	Уменьшение уровня циклоспоринов в крови
• макролиды • недигидропиридиновые блокаторы Ca⁺⁺ каналов (изоптин, дилтиазем) • статины • высокие дозы стероидов • азоловые антигрибковые средства • ацетазоламид • грейпфрутовый сок	• барбитураты • рифампин • рифабутин • нафциллин • изониазид • карбазепин

интенсивно метаболизируется в печени и частично в клетках эпителия тонкого кишечника с помощью системы энзимов цитохрома Р-450 3А (СYP3A4 и СYP3A5). Поэтому при использовании препаратов, взаимодействующих с системой цитохрома Р450, уровень циклоспорина в крови может повышаться или снижаться (табл. 1). Необходимо также учитывать некоторые клинические факторы, способные оказывать влияние на уровень препарата в крови:

- пожилой возраст пациентов (повышает уровень ЦС в крови). Данное обстоятельство подлежит учету при определении начальной дозы препарата;
- нарушение желчеотделения (ухудшение абсорбции препарата в тонком кишечнике);
- диарея (ухудшение абсорбции препарата);
- гиперлиппротеидемия (гиперхолестеринемия) (ухудшает клиренс препарата, но одновременно снижает его уровень в крови).

Таблица 2

Частота побочных эффектов при терапии циклоспорином 661 пациента с различными морфологическими вариантами гломерулопатий*

• Гипертензия	- 9%
• Парестезии	- 6%
• Тремор	- 4%
• Головная боль	- 3%
• Гипертрихоз	- 18%
• Гиперплазия десен	- 16%
• Желудочно-кишечные симптомы	- 11%

* Примечание: Collabor. Study Group. Clin Nephrol. 1991; 35; Suppl 1: S48–S60.

Таблица 3

Побочные эффекты циклоспорина при лечении 661 пациента с различными формами гломерулопатий, послужившие причиной отмены препарата

• Острый инфаркт миокарда	- 0,2%
• Гипертрихоз	- 0,2%
• Гипертензия	- 0,6%
• Опухоли	- 0,7%
• Желудочно-кишечные симптомы	- 0,8%
• Инфекции	- 1,1%
• Ренальная дисфункция	- 3,7%

Определение полиморфизма генов энзимов системы цитохрома Р450 в оценке показателей фармакокинетики препарата пока не вошло в широкую клиническую практику [10].

Побочные и токсические эффекты циклоспорина при длительном применении

Побочные, а тем более токсические эффекты циклоспорина при лечении гломерулопатий не столь часты по сравнению с применением препарата в трансплантологии (табл. 2). Еще реже они служат причиной отмены ЦС при лечении больных с различными морфологическими формами гломерулопатий (табл. 3). Охарактеризуем более подробно некоторые из побочных эффектов, имеющих наибольшее клиническое и практическое значение в ведении пациентов.

Артериальная гипертензия

Гипертензивный эффект ЦС является дозозависимым. Дозировка ЦС в пределах 1–4 мг/кг/сут увеличивает систолическое АД в среднем на 5 мм рт. ст. [11]. ЦС активирует РАС, увеличивает синтез в почечной паренхиме эндотелина-1 и тромбосана А2 (гипертензивные субстанции), одновременно снижает синтез вазодилатирующих простагландинов (ингибирование ЦС циклооксигеназы-2). Кроме того, ЦС вызывает системную вазоконстрикцию и сужение приносящей артериолы в клубочках (снижение СКФ и повышение уровня креатинина в крови!). Последний факт обуславливает усиление реабсорбции Na⁺ в проксимальных канальцах и, как следствие, задержку жидкости и увеличение объема циркулирующей плазмы (объемзависимый механизм гипертензии). Исходя из основных патогенетических механизмов артериальной гипертензии, связанной с приемом ЦС, следует проводить ряд превентивных мероприятий. Во-первых, все больные должны получать комбинированную гипотензивную терапию ингибиторами ангиотензин превращающего фермента (и-АПФ), блокаторами АТ₁-рецепторов, мочегонными; во-вторых, с нефропротективной целью может применяться комбинация и-АПФ с АТ₁-блокаторами или прямой ингибитор ренина (расилез) в комбинации с АТ₁-

блокатором; в третьих, при резистентности артериальной гипертензии, а также при выраженном снижении СКФ (> чем на 30%) допустимо использовать дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин).

Следует помнить, что недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) способствуют увеличению концентрации ЦС в крови, а нифедипин увеличивает вероятность такого побочного эффекта, как гипертрофия десен. В отношении амлодипина сведений в литературе нет.

В период подбора доз гипотензивных препаратов желателен более частый контроль за основными показателями гомеостаза (креатинин, электролиты и др.), а не только за уровнем ЦС в крови. При увеличении уровня ЦС в крови более 250 пг/мл дозу препарата уменьшают.

Нефротоксичность

Нефротоксичность – это «ахиллесова пята» циклоспорина. Она проявляется либо в острой форме в первые 3 мес терапии ЦС (острая циклоспориновая нефротоксичность), либо в хронической (хроническая циклоспориновая нефротоксичность). Острая циклоспориновая нефротоксичность чаще регистрируется при лечении трансплантационных больных, но может наблюдаться и в случаях применения ЦС для лечения гломерулопатий. В основе патогенеза острой циклоспориновой нефротоксичности лежат сосудистые механизмы, аналогичные тем, которые являются причиной артериальной гипертензии. Таким образом, артериальная гипертензия может быть первым, сигнальным признаком возникшего развития острой нефротоксичности. Помимо повышения АД, острая циклоспориновая нефротоксичность проявляет себя снижением СКФ и увеличением уровня креатинина. При увеличении концентрации креатинина в крови более чем на 30% по сравнению с его базальным уровнем (даже в границах нормы) требуется снижение дозы циклоспорина – обычно на 1 мг/кг/сут. Если доза ЦС снижена на 1 мг/кг/сут и через 1–2 нед. уровень креатинина остается >30% от начального, ЦС временно отменяется. Когда креатинин снижается до уровня, не превышающего начальный на 15%, можно возобновить ЦС в более низких дозах [12].

Циклоспорин может оказывать токсическое действие на эпителий проксимальных, дистальных канальцев и собирательных трубочек. Итогом этого действия могут быть гиперкалиемия, гипомagneзиемия и гиперурикемия. Иногда отмечается гиперхлоремический метаболический ацидоз (дистальный тубулярный ацидоз). В основе описанных изменений лежит угнетение ЦС транспортных си-

стем проксимальных ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -котранспортер) и дистальных ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ фаза, $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -обменник) канальцев [13]. Таким образом, острая циклоспориновая нефротоксичность обусловлена преимущественно сосудистыми механизмами (за исключением токсического повреждения канальцев), а поэтому не имеет, как правило, морфологического субстрата. В редких случаях можно обнаружить при исследовании биоптатов почки незначительную вакуолизацию эпителия проксимальных канальцев. Острая нефротоксичность дозозависима и при ее обнаружении дозу ЦС необходимо снизить, а в тяжелых случаях отменить (сделать перерыв в лечении). Следует учесть тот факт, что сравнивать частоту острой циклоспориновой нефротоксичности у больных с трансплантированной почкой с возможностью такой побочной реакции у пациентов, получающих ЦС в качестве лечения гломерулопатий, нельзя. Объясняется это тем, что в первом случае почка денервирована, а поэтому изначально предрасположена к возникновению сосудистых реакций. Кроме того, трансплантированная почка может находиться в состоянии тубулярного некроза (при отсроченной функции трансплантата). Очевидно, с этими фактами связана относительно низкая частота острой токсичности препарата при лечении ЦС гломерулопатий, которая только в редких случаях может служить причиной отмены препарата. В соответствии с известными механизмами острой циклоспориновой нефротоксичности следует рассматривать и возможности ее фармакопрофилактики (которые аналогичны мероприятиям по коррекции артериальной гипертензии). Арсенал препаратов, используемых с этой целью, может включать: блокаторы кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы АПФ, AT_1 -блокаторы, прямой ингибитор ренина (расилез). В литературе обговаривается целесообразность применения донаторов оксида азота (L-аргинин, молсидомин), витамина Е (антиоксидант). Однако эффективность их применения в качестве профилактических средств не доказана [14]. Особой формой острой циклоспориновой нефротоксичности (особенно в детской практике) является тромботическая микроангиопатия, обусловленная повреждением эндотелия микрососудов (ишемия, активация РАС, прямое токсическое действие ЦС), агрегацией тромбоцитов и активацией протромботических факторов. Клиническая картина этого осложнения представлена: кожной пурпурой, лихорадкой, гемолитической анемией (эритроциты с измененной формой), тромбоцитопенией, острым повреждением почек (острая почечная недостаточность, обусловленная микротромбозами капил-

ляров). Развитие тромботической микроангиопатии требует отмены препарата (в будущем возможно возобновление приема ЦС). Сочетанное применение ГК снижает риск этого осложнения, но не предупреждает его развития [15].

Хроническая циклоспориновая нефротоксичность может отмечаться даже в случаях строгого соблюдения режима дозирования ЦС под контролем уровня препарата в крови. Это объясняется, во-первых, тем, что уровень ЦС в крови не отражает его истинной концентрации в почечной паренхиме (она, как правило, бывает выше), а, во-вторых, тем, что в патогенезе хронической циклоспориновой нефротоксичности играют роль не только сосудистые причины (см. выше) и медиаторы фиброза (ангиотензин-II, TGF- β 1, остеокальцин), но также и иммунные факторы (тепловой шоковый протеин 70, Toll-like рецепторы, главный комплекс гистосовместимости II класса) и индуцируемые ими нуклеарный фактор κ B (NF- κ B), активирующий протеин-1 (AP-1). NF- κ B и AP-1 являются транскрипционными факторами и обуславливают увеличение синтеза в почечной паренхиме провоспалительных цитокинов и факторов роста [16]. Морфологическими эквивалентами хронической циклоспориновой нефротоксичности являются признаки тубулоинтерстициального фиброза и атрофии канальцев, наличие «полосатого» фиброза интерстиция и гиалиноза срединной оболочки артериол, гипертрофия юкстагломерулярного аппарата клубочков и микрокальцификация канальцев. В тяжелых случаях формируются ФСГС и глобальный гломерулосклероз [16]. В литературе высказывается мнение, что регулярный прием препаратов, блокирующих РАС и назначение спиролактона и статинов, способно предотвратить развитие выраженных изменений в почечной паренхиме. В диагностике хронической циклоспориновой нефротоксичности большое значение имеет нефробиопсия, которую лучше всего выполнять на регулярной основе (обычно 1 раз в год или реже в зависимости от показаний).

Дерматологические осложнения

В редких случаях может отмечаться алопеция и несколько чаще – гипертрихоз (туловище, спина, плечи, руки, шея), особенно у детей. Причиной данных осложнений является увеличение активности α -редуктазы в коже, превращающей тестостерон в дигидротестостерон в периферических тканях. В тяжелых случаях необходима отмена препарата.

Гиперплазия десен

Использование нифедипина увеличивает частоту этого осложнения. Чаще всего гиперплазия десен развивается спустя 3 мес после начала при-

ема ЦС. Считается, что тщательная гигиена полости рта предупреждает развитие этого осложнения. В качестве терапии рекомендуется 5-дневный курс азитромицина, а в тяжелых случаях – резекция тканей десны.

Неврологические осложнения

Головные боли, сонливость, депрессия, тремор, парестезии отмечаются почти в 20% случаев хронического приема ЦС. Перечисленные симптомы медленно и плохо отвечают на уменьшение дозы препарата. У детей могут наблюдаться судороги (отек головного мозга) и лейкоэнцефалопатия затылочной доли головного мозга (рвота, головная боль, нарушение зрения, спутанность сознания). Патогенез последнего осложнения неизвестен и требует отмены ЦС.

Кроме описанных осложнений, прием ЦС может сопровождаться гипербилирубинемией, гипергликемией, гиперлипидемией.

Практические советы по применению циклоспорины в нефрологической клинике

Чаще всего вопрос о применении ЦС (в подавляющем большинстве случаев в комбинации с ГК) возникает при БМИ, в случаях стероид-зависимости или стероид-резистентности, при МН и ФСГС. Однако применение ЦС может быть целесообразным и при других морфологических формах гломерулопатий, протекающих с НС. К ним можно отнести IgA-нефропатию и мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, памятуя о том, что причиной НС является деструкция цитоскелета подоцитов.

Однако показания к назначению ЦС при этих морфологических формах должны быть более строгими. И, в частности, необходимо оценить степень выраженности тубулоинтерстициального склероза и состояние функции почек. Если тубулоинтерстициальный склероз выражен значительно, а функция почек существенно снижена (СКФ < 30 мл/мин), прибегать к терапии ЦС нецелесообразно.

При МН и при идиопатическом ФСГС применение ЦС в комбинации с ГК можно рассматривать в качестве терапии первой линии. В редких случаях абсолютных противопоказаний к применению ГК (желудочно-кишечное кровотечение, открытая язва желудка, тяжелый остеопороз, тяжелое течение сахарного диабета с плохо контролируемой гипергликемией, катаракта) можно прибегнуть к монотерапии ЦС. С целью выбора стратегии терапии при стероид-резистентной БМИ, МН или идиопатическом ФСГС следует ориентироваться на международные рекомендации (алгоритмы) D.C. Cattran и соавт. [17], достаточно подробно изложенные в статье Е.В. Захаровой, Л.С. Бирю-

ковой [8]. Особенно осмотнительным следует быть при решении вопроса о назначении одного из вариантов иммуносупрессивной терапии больным с МН. Как хорошо известно, у этих пациентов могут быть случаи спонтанной ремиссии (следует заметить, что при НС она никогда не бывает полной), но в то же время наличие НС может обусловить развитие осложнений (тромбоэмболии, инфекции, прогрессия атеросклероза с развитием острого инфаркта миокарда, инфекции). В настоящее время общепринятым положением является стратификация пациентов с МН в зависимости от уровня суточной протеинурии ($<3,5$; $3,5 - 8$ и более 8 г/сут), состояния функции почек. С нашей точки зрения, необходимо также учитывать возраст (пожилые пациенты быстрее теряют функцию почек), пол (у женщин течение МН более благоприятно) и данные нефробиопсии (выраженные изменения тубулоинтерстиция являются противопоказанием для назначения ЦС).

Так, у лиц с МН и суточной протеинурией менее $3,5$ г/сут, нормальной СКФ (90 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и более) отмечается наилучший прогноз в отношении общей и почечной выживаемости. Такие пациенты требуют назначения ренопротективной терапии: препаратов, блокирующих РАС, статинов и средств, предупреждающих развитие тромбозов (нефракционированный гепарин). Дозу препаратов (ингибиторов РАС) титруют по уровню снижения протеинурии. В тех случаях, когда протеинурия достигает $3,5$ г/сут и выше и не отвечает в течение 2 мес на назначение ренопротекторов, по нашему мнению, следует прибегнуть к одному из вариантов иммуносупрессивной терапии, в том числе ЦС в комбинации с ГК. (Некоторые авторы предлагают выжидать 6 мес и более).

В настоящее время в отношении комбинированного лечения ЦС и ГК существуют только рекомендации, ограничивающие начальную дозу циклоспорина с максимумом до 5 мг/кг/сут [7, 3].

Однако другие авторы считают, что максимальная терапевтическая доза ЦС не должна превышать $3,5-4$ мг/кг/сут [18]. По нашему мнению, стартовая доза ЦС не должна превышать $3,5$ мг/кг/сут и ее следует корректировать с учетом возраста и степени выраженности тубулоинтерстициальных изменений (уменьшение дозы на $25-30\%$). Данную точку зрения мы обосновываем тем, что концентрация ЦС в почечной паренхиме всегда выше, чем в плазме крови. Рассчитывая на местный эффект ЦС на уровне подоцита, концентрация его в крови (и соответственно суточная доза) может быть существенно ниже, чем в трансплантологии.

ЦС следует использовать с осторожностью у пациентов со СКФ <60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и не использовать при СКФ ≤ 30 мл/мин. Хотелось бы еще раз обратить внимание на то, что при ведении конкретного пациента не следует полагаться на расчетные формулы СКФ, необходимо определять клиренс креатинина.

В качестве примера мы предлагаем следующий протокол комбинированной терапии ЦС и ГК при МН и при ФСГС.

Циклоспорин

1. Стартовая доза ЦС, скорректированная на возраст и функцию почек, не должна превышать $3,5$ мг/кг/сут и в среднем составляет $2-3$ мг/кг/сут. Суточную дозу делят на 2 приема с 12-часовым перерывом.

2. В первый месяц лечения уровень ЦС в крови контролируют 1 раз в неделю, подбирая дозу до оптимального значения по нулевой точке (C_0) в пределах $100-200$ пг/мл.

3. Контроль за уровнем препарата в крови (C_0) во 2-й месяц лечения осуществляют 1 раз в 2 нед, с 3-го по 6-й месяц – 1 раз в месяц и далее 1 раз в 2 мес.

4. В дни контроля уровня ЦС в крови назначают также: определение уровней креатинина, билирубина, глюкозы, трансаминаз и электролитов в крови. Оценивают динамику терапии по отношению альбумин/креатинин или исследуют суточную протеинурию.

5. Дозу ЦС снижают в случае увеличения его уровня в крови более 250 пг/мл (C_0) или при нарастании концентрации креатинина сыворотки крови более чем на 30% от базального уровня, либо при повышении концентраций билирубина или сывороточных трансаминаз.

6. Лечение ЦС в указанной дозировке проводят в течение 12 мес. Далее дозу ЦС постепенно (в течение 2 мес) уменьшают до $1-1,5$ мг/кг/сут (данную дозу сохраняют до общей продолжительности курса терапии – 24 мес).

7. Контроль за показателями осуществляют 1 раз в 2 мес.

Преднизолон

1. Начальная доза преднизолона составляет $0,6$ мг/кг/сут и сохраняется в течение 1 мес.

2. Далее дозу преднизолона постепенно (в течение 5 мес) снижают до $10-15$ мг/сут и сохраняют ее еще в течение 6 мес (общий срок 12 мес). При достижении ежедневной дозы преднизолона $20-30$ мг во избежание подавления функции надпочечников рекомендуется перевод на альтернирующую схему приема, когда пациент получает двойную суточную дозу через день. Однако пере-

вод на альтернирующую схему возможен и ранее, особенно у пожилых пациентов.

3. По истечении первых 12 мес дозу преднизолона постепенно (2,5 мг в 2 нед) снижают до поддерживающей – 5–7,5 мг/сут. Общая продолжительность терапии составляет 24 мес и при наличии показаний может быть продлена. При стойкой (не менее 6 мес) и полной ремиссии (суточная протеинурия < 0,2 г/сут.) дозы препаратов могут быть снижены до поддерживающих, ранее указанных сроков, но общая продолжительность приема препаратов и в этом случае должна составлять не менее 24 мес. Обращаем особое внимание практических врачей на тот факт, что в некоторых рекомендациях предусматривается отмена лечения в случаях отсутствия эффекта в течение первых 6 мес. В наших рекомендациях мы придерживаемся точки зрения Е. Alexopoulos и соавт. [2], считающих необходимым более длительный срок терапии, как в случае оценки первичного эффекта (не менее 12 мес), так и в случае всего курса терапии (24 мес). По нашим наблюдениям первичный положительный эффект терапии иногда наступает через 11 мес и более (обычно через 3–4 мес).

Спустя 12 мес после начала терапии необходимо решить вопрос о целесообразности нефробиопсии (оценка хронической циклоспориновой нефротоксичности). В нашей практике контрольные нефробиопсии выполняются на регулярной основе.

При ФСГС тактика применения ЦС принципиально остается такой же, как и при МН, за исключением длительности общего срока лечения, которая может достигать 5 лет. Однако применение преднизолона имеет свою специфику. В начале лечения в нашей практике мы назначаем 3 пульс-терапии (15 мг/кг, но не более 1000 мг на введение), далее в течение 1 мес используется преднизолон в дозе 1 мг/кг веса тела (но не более 80 мг/сут). После этого дозу преднизолона постепенно снижают (по 2,5 мг/нед) до общей дозы 0,6 мг/кг массы. В этой дозировке преднизолон дается еще в течение 1 мес, а затем доза постепенно (2,5 мг в 2 нед) уменьшается до поддерживающей 10–15 мг/сут. В случаях полной или неполной ремиссии НС поддерживающая терапия продлевается до 5 лет. При абсолютной неэффективности указанной схемы терапии в течение первого года лечения следует обсудить другие варианты лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ. Лечение гломерулопатий циклоспорином. Правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология* 2010; 14 (4): 9-22
2. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (11): 3127-3132
3. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72 (12): 1429-1447
4. Goumenos DS, Katopodis KP, Passadakis P et al. Corticosteroids and ciclosporin A in idiopathic membranous nephropathy: higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs. *Am J Nephrol* 2007; 27 (3): 226-231
5. Ehrlich JH, Geerlings C, Zivicnjak M et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (8): 2183-2193
6. Goumenos DS. What have we learned from the use of cyclosporine A in the treatment of nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy? *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(10): 1695-1704
7. Braun N, Schmutzler F, Lange C et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (3): CD003233
8. Захарова ЕВ, Бирюкова ЛС. Роль циклоспорина в лечении идиопатического гломерулонефрита и волчаночного нефрита. *Нефрология и диализ* 2010; 12(2): 126-141
9. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, Shannon MW, Borron SW, Burns MJ 4th ed., 2007; Saunders, 1584
10. Masuda S, Inui K. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacol Ther* 2006; 112(1): 184-198
11. Robert N, Wong GWK, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007893
12. Kelley's Textbook of Rheumatology, Ed. Firestein GS, Budd RC, Harris ED, et al. 8th ed., Saunders, 2064
13. Chapman JR, Nankivell BJ. Nephrotoxicity of ciclosporin A: short-term gain, long-term pain? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(8): 2060-2063
14. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(2): 481-508
15. Ponticelli C. De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation. *Clin Nephrol* 2007; 67(6): 335-340
16. Yoon HE, Yang CW. Established and newly proposed mechanisms of chronic cyclosporine nephropathy. *Korean J Intern Med* 2009; 24(2): 81-92
17. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56 (6): 2220-2226
18. Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J Nephrol* 2007; 20(3): 268-287

Поступила в редакцию 18.10.2010 г.

Принята в печать 17.11.2010 г.