

Л.И.АЛЕКСЕЕВА, д.м.н., профессор, Е.М.ЗАЙЦЕВА, НИИ ревматологии РАМН, Москва

Селективный препарат

САНДИММУН НЕОРАЛ В ЛЕЧЕНИИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В настоящее время в медицине широко используется иммунодепрессивная терапия. Но она может вызвать угнетение функции костного мозга, привести к развитию интеркуррентных инфекций, в связи с тем, что влияет не только на иммунокомпетентные, но и на многие быстропролиферирующие клетки. Поэтому актуальным остается поиск иммунопрепаратов, обладающих селективным действием, и разработка рациональных схем терапии.

Первым селективным препаратом с иммуносупрессивной активностью, который начали применять у больных с заболеваниями иммуновоспалительной природы, в том числе в ревматологии, является сандиммун, действующее вещество которого — циклоспорин (Цс). Сандиммун — циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот, впервые получен в 1970 г. из двух штаммов плесневых грибов *Tolypocladium inflatum* и *Cylindrocarpum lucidum*. В ходе исследования было установлено, что циклоспорины А, С и G, синтезируемые этими грибами, обладают иммуностропной активностью. Являясь селективным иммунодепрессантом, ЦсА ингибирует фазы G0

или G1 клеточного цикла покоящихся лимфоцитов, а также подавляет продукцию и антигензависимую секрецию лимфокинов, включая интерлейкин (ИЛ)2, активированными Т лимфоцитами (л/ц). Еще одним важным свойством Цс является способность ингибиро-

■ Сандиммун в основном применяется в трансплантологии, но является препаратом выбора при неэффективности лечения другими цитостатиками или тяжелом течении заболевания.

вать продукцию ИЛ17 Т л/ц на уровне мРНК, а также блокировать дифференциацию Т л/ц, что подтверждено в исследовании *in vitro* у больных с ревматоидным артритом Zhang C. и соавт., 2008. ИЛ17 является одним из ключевых цитокинов при аутоиммунных заболеваниях, причем его уровень у таких больных значительно выше, чем у здоровых людей. Циклоспорин не подавляет гемопоэз, не влияет на функцию фагоцитарных клеток, причем действие, которое он оказывает на лимфоциты, является обратимым.

Всасывание сандиммуна происходит в желудочно-кишечном тракте. После приема внутрь

максимальная концентрация препарата достигается через $1,3 \pm 0,53$ ч (для раствора) и $95 \pm 42,1$ мин (для капсул). Связывание Цс с белками плазмы составляет 90%, он в основном распределяется вне кровяного русла. В крови Цс присутствует в плазме, гранулоцитах, лимфоцитах и эритроцитах. При биотрансформации препарата образуется около 15 метаболитов, которые преимущественно выводятся с желчью. С мочой выводится около 6% препарата (в неизмененном виде — всего 0,1%). Период полувыведения колеблется от 6,3 до 25 часов в зависимости от заболевания.

При смешивании с жидкостью сандиммун неорал, выпускаемый в виде раствора для приема внутрь и мягких желатиновых капсул с раствором, образует микроэмульсию. За счет этого наблюдается четкая линейная зависимость между дозой препарата и терапевтическим эффектом, а также стабильность фармакокинетических параметров. Применение сандиммуна неорала позволяет добиться равномерного воздействия Цс в течение суток. Желатиновые капсулы и раствор для приема внутрь биоэквивалентны. Биодоступность сандиммуна неорала по сравнению с сандиммуном выше на 29%.

Сандиммун в основном применяется в трансплантологии, но является препаратом выбора при неэффективности лечения другими цитостатиками или тяжелом течении заболевания. Его назначают при тяжелом псориазе, резистентном к традиционному лечению, эндогенных увеитах (угрожающем зрению среднем или заднем увеите неинфекционной этиологии, увеите Бехчета с повторными приступами воспаления с вовлечением сетчатки), нефротическом синдроме (стероидозависимом и стероидорезистентном), обусловленном патологией сосудистых клубочков, а также тяжелых формах атопического дерматита, требующих системной терапии. Сандиммун используют для лечения тяжелых форм активного ревматоидного артрита (РА)

при неэффективности других базисных препаратов, а при лечении болезни Стилла с сопутствующим ДВС-синдромом у взрослых циклоспорин является препаратом первой линии.

Эффективность терапии, в том числе ревматических заболеваний, увеличивается при комбинации препарата с низкими дозами глюкокортикостероидов и метотрексатом. Так, по данным Yocum D.E. и соавт., 1995, при РА применение комбинации циклоспорина с метотрексатом было более эффективным, чем монотерапия метотрексатом. При этом не было зафиксировано увеличения частоты побочных явлений.

По данным Manna R. и соавт., 2009, у больных с ревматоидным и псориатическим артритом, а также синдромом Шегрена, получавших преднизолон в дозе 12,5 мг/сут, через 6 месяцев терапии применение Цс позволило снизить дозу гормона до 7,5 мг/сут. При использовании аналогичной комбинации у больных с нефротическим синдромом Eguchi A. и соавт., 2009, удалось не только снизить дозу преднизолона, но и достигнуть более ранней ремиссии.

Karanikolas G. и соавт., 2006, изучили эффективность применения комбинации Цс с лефлуномидом у больных с тяжелым РА. В исследовании приняли участие 106 больных, проспективное наблюдение велось в течение года. У больных, которым был назначен Цс с лефлуномидом, в 80% случаев наблюдалось 50%-ное улучшение по критериям ACR. В группах, получавших эти препараты в виде монотерапии, частота улучшения составила 40%.

Эффективность комбинации сандиммуна с анти-TNF α при лечении больных с РА и сопутствующей HCV-инфекцией отмечена в ряде исследований. В них высказывается предположение, что Цс имеет преимущество перед другими цитостатиками за счет способности ингибировать репликацию вируса гепатита (Galeazzi M. и соавт., 2007; Giannitti C. и соавт., 2009; Kaul A. и соавт., 2009).

Существует опыт применения Цс при ювенильном идиопатическом артрите. Однако в работе Ruperto N. и соавт. отмечено, что ремиссия была достигнута у 10% больных. В 61% случаев препарат оказался недостаточно эффективным, а в 17% случаев развились побочные эффекты, послужившие причиной отмены препарата.

Сандиммун назначают внутрь независимо от приема пищи. Суточную дозу сандиммуна неорала делят на 2 приема. При переходе с приема сандим-

муна на прием сандиммуна неорала при соотношении доз 1:1 значения базальных концентраций Цс в цельной крови являются сопоставимыми. Однако у многих пациентов значения максимальной концентрации могут быть выше, что, видимо, связано с улучшением абсорбции препарата.

Перед началом проведения терапии сандиммуном проводят двукратное измерение уровня креатинина в сыворотке. При РА лечение сандиммуном неоралом начинают с назначения низких доз — не более 3 мг/кг/сут. Увеличение дозы (максимально до 5 мг/кг/сут) необходимо проводить под контролем АД и уровня креатинина крови. В первые 3 месяца лечения эти параметры контролируют каждые 2 недели, а после 6 месяцев

терапии концентрацию креатинина в сыворотке определяют каждые 4—8 недель. Показанием для уменьшения дозы препарата является повышение уровня креатинина на 30% от исходного. Препарат отменяют, если лабораторные показатели не нормализуются, развивается неконтролируемая артериальная гипертензия или отсутствуют положительные результаты лечения. Дозу препарата для поддерживающей терапии подбирают индивидуально в зависимости от его переносимости.

Побочными действиями циклоспорина являются: нарушение функции печени, повышение АД, нарушение функции почек, парестезии, тремор, головная боль, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, анорексия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гиперкалиемия, гипомagneмизм, гиперплазия десен, мышечные спазмы, миалгии, анемия, тромбоцитопения. К редким нежелательным явлениям относятся заторможенность, дезориентация, зрительные расстройства, судороги, моторная полинейропатия, увеличение массы тела, отеки, нарушение менструального цикла, гинекомастия.

У женщин с РА длительное (более 24 месяцев) применение Цс, по данным Mazzantini M. и соавт., ассоциировано со снижением минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренной кости.

Необходимо также помнить о том, что длительное применение циклоспорина в сочетании с другими цитостатиками повышает риск возникновения инфекций и развития лимфопролиферативных заболеваний.

■ У больных, которым был назначен Цс с лефлуномидом, в 80% случаев наблюдалось 50%-ное улучшение по критериям ACR. В группах, получавших эти препараты в виде монотерапии, частота улучшения составила 40%.