

Иммуносупрессивные средства: Циклоспорин (Cyclosporine)

Форма выпуска (используемая в дерматологии):

Желатиновые капсулы по 10, 25, 50 и 100 мг циклоспорина (упаковки по 50 шт.), 50 мл. раствора для приема внутрь, содержащего 10 мг/мл циклоспорина

Фармакологическое действие

Иммунодепрессивный препарат, является циклическим полипептидом, состоящим из 11 аминокислот. Циклоспорин представляет собой селективный иммунодепрессант, ингибирующий активацию кальцийневрина лимфоцитов в фазе G_0 или G_1 клеточного цикла. Таким образом, предотвращается активация Т-лимфоцитов и, на клеточном уровне, антиген-зависимое высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин-2 (фактор роста Т-лимфоцитов). Циклоспорин действует на лимфоциты специфично и обратимо. В отличие от цитостатиков он не подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов.

Циклоспорин увеличивает время жизни аллогенных трансплантатов кожи, сердца, почек, поджелудочной железы, костного мозга, тонкой кишки, легких. Циклоспорин также подавляет развитие клеточных реакций в отношении аллотрансплантата, кожных реакций гиперчувствительности замедленного типа, экспериментального аллергического энцефаломиелита, артрита, обусловленного адьювантом Фройнда, болезни “трансплантат против хозяина” (БТПХ) и зависимое от Т-лимфоцитов образование антител. Была показана эффективность применения при пересадке костного мозга и солидных органов у человека для предупреждения и лечения отторжения и БТПХ, а также при лечении различных состояний, которые по своей природе являются аутоиммунными или могут рассматриваться как таковые.

Фармакокинетика

Мягкие желатиновые капсулы и раствор для приема внутрь биоэквивалентны. Абсолютная биодоступность циклоспорина варьирует у разных популяций пациентов. T_{max} составляет 1.5-2 ч, абсорбция происходит быстро, среднее значение C_{max} в плазме больше на 59% и биодоступность выше на 29% в сравнении с инъекционной формой.

Циклоспорин распределяется большей частью вне кровяного русла. В крови 33-47% циклоспорина находится в плазме, 4-9% - в лимфоцитах, 5-12% - в гранулоцитах и 41-58% - в эритроцитах. Связывание с белками плазмы (преимущественно липопротеинами) составляет примерно 90%.

Циклоспорин в значительной степени подвергается биотрансформации изоферментом CYP3A4, и, в меньшей степени, в ЖКТ и почках, с образованием примерно 15 метаболитов. Не существует какого-либо одного главного пути метаболизма.

Циклоспорин выводится преимущественно с желчью и только 6% принятой внутрь дозы выводится с мочой (причем в неизменном виде выводится только 0.1%). Величины конечного $T_{1/2}$ циклоспорина весьма переменны, что зависит от применяемого метода определения и обследуемого контингента больных. Конечный $T_{1/2}$ при неизменной функции печени составляет приблизительно 6.3 ч; у больных с тяжелыми заболеваниями печени - приблизительно 20.4 ч.

Показания в дерматологии

- лечение тяжелых форм псориаза, когда традиционная терапия неэффективна или невозможна;
- тяжелые формы атопического дерматита, когда требуется системная терапия.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к циклоспорину и другим компонентам препарата.
- Не следует назначать циклоспорин больным с нарушениями функции почек (за исключением больных нефротическим синдромом с допустимой степенью этих нарушений), неконтролируемой артериальной гипертензией, злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями, не поддающимися адекватной терапии.

Дозировка в дерматологии

Препарат назначают внутрь, независимо от приема пищи.

Суточную дозу всегда следует делить на 2 приема.

При *псориазе* режим дозирования следует подбирать индивидуально. Для *индукции ремиссии* рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг/кг/сут в 2 приема. При отсутствии улучшения после 1 мес. терапии суточная доза может быть постепенно увеличена, но не должна превышать 5 мг/кг. Лечение должно быть прекращено, если не был достигнут удовлетворительный ответ со стороны проявлений псориаза после 6 недель лечения дозой 5 мг/кг/сут или если эффективная доза не отвечает установленным параметрам безопасности.

Применение более высокой начальной дозы 5 мг/кг/сут может быть оправдано у больных, состояние которых требует скорейшего улучшения. Если удовлетворительный ответ достигнут, то препарат можно отменить, а последующий рецидив лечить повторным его назначением в предыдущей эффективной дозе. Некоторым больным может потребоваться длительная поддерживающая терапия.

Для *поддерживающей терапии* дозы должны быть подобраны индивидуально на минимальном эффективном уровне и не должны превышать 5 мг/кг/сут.

При атопическом дерматите режим дозирования следует подбирать индивидуально. Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5-5 мг/кг/сут в 2 приема. Если начальная доза 2,5 мг/кг/сут не позволяет достичь удовлетворительного ответа в течение 2 недель, то суточную дозу можно быстро увеличить до максимальной - 5 мг/кг. В очень тяжелых случаях быстрый и адекватный контроль заболевания можно достичь, применяя изначально дозу 5 мг/кг/сут. При достижении удовлетворительного ответа доза должна быть постепенно снижена, и если возможно, то препарат следует отменить. В случае возникновения рецидива может быть проведен повторный курс.

Несмотря на то, что курс лечения продолжительностью 8 недель может быть достаточным для очищения кожных покровов, было показано, что терапия длительностью до 1 года эффективна и хорошо переносится при условии обязательного мониторинга всех необходимых показателей.

Опыт применения у **пожилых пациентов** ограничен. Подбор дозы пожилым пациентам следует проводить осторожно; обычно лечение начинают с наименьшей дозы, с учетом большей частоты нарушений функции печени, почек или сердца, а также с учетом сопутствующих заболеваний или другой сопутствующей терапии.

Дополнительные указания по режиму дозирования

Поскольку циклоспорин может нарушать функцию почек, то должна быть установлена достоверная исходная концентрация креатинина сыворотки в как минимум двух измерениях, предшествующих лечению. Концентрацию креатинина следует контролировать с 2-недельными интервалами на протяжении первых трех месяцев терапии. В дальнейшем, если концентрация креатинина остается стабильной, измерения следует проводить ежемесячно. Если концентрация креатинина в сыворотке повышается и остается повышенной более чем на 30% от исходных значений более, чем в одном измерении, то необходимо снизить дозу на 25-50%. Эти рекомендации следует выполнять, даже если значения концентрации креатинина продолжают оставаться в пределах лабораторной нормы. Если сокращение дозы не приводит к снижению концентрации креатинина в течение одного месяца, то лечение циклоспорином должно быть прекращено.

Прекращение лечения необходимо и в том случае, когда во время лечения циклоспорином возникает неконтролируемое повышение АД.

Побочные действия

Многие побочные эффекты, связанные с применением циклоспорина, дозозависимы и обратимы при уменьшении дозы. Спектр побочных эффектов в целом одинаков при различных показаниях, хотя частота и тяжесть побочных эффектов может варьировать. У больных, перенесших трансплантацию, из-за более высокой дозы и большей продолжительности

лечения побочные эффекты встречаются чаще и обычно более выражены, чем у больных с другими показаниями.

При в/в введении циклоспорина отмечались случаи развития анафилактоидных реакций. У пациентов, получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином или комбинированную терапию, включающую циклоспорин, повышается риск развития локальных и генерализованных инфекций (вирусной, бактериальной, грибковой этиологии) и паразитарных инвазий. Также возможно обострение имевшихся ранее инфекционных заболеваний. Сообщалось о случаях развития инфекционных поражений с летальным исходом.

У больных, получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином или комбинированную терапию, включающую циклоспорин, повышается риск развития лимфом, лимфопролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований, особенно кожи. Частота развития злокачественных новообразований возрастает при увеличении интенсивности и длительности иммуносупрессивной терапии.

Частота развития нежелательных явлений оценивалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$), иногда ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), включая отдельные сообщения.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто - нарушение функции почек.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - повышение АД.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто - тремор, головная боль; часто - парестезии; иногда - признаки энцефалопатии, например судороги, заторможенность, дезориентация, замедленность реакций, возбуждение, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; редко - моторная полиневропатия; очень редко - отек диска зрительного нерва (включая сосок зрительного нерва), вторичный по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии.

Со стороны пищеварительной системы: часто - анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, гиперплазия десен, нарушение функции печени; редко - панкреатит.

Со стороны обмена веществ: очень часто - гиперлипидемия; часто - гиперурикемия, гиперкалиемия, гипوماгнемия; редко - гипергликемия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - мышечные спазмы, миалгии; редко - мышечная слабость, миопатия.

Со стороны системы кроветворения: иногда - анемия, тромбоцитопения; редко - микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром.

Дерматологические реакции: часто - гипертрихоз; иногда - аллергическая сыпь.

Со стороны организма в целом: часто - утомляемость; иногда - отеки, увеличение массы тела.

Со стороны эндокринной системы: редко - нарушение менструального цикла, гинекомастия.

Передозировка

Симптомы: имеющийся опыт в отношении передозировок пероральных форм циклоспорина ограничен. Возможно развитие нарушений функции почек, которые, вероятно, обратимы при отмене препарата. При приеме внутрь циклоспорина в дозе до 10 г (около 150 мг/кг) в большинстве случаев отмечались незначительно выраженные клинические проявления, такие как рвота, головокружение, головная боль, тахикардия. В отдельных случаях наблюдались обратимые нарушения функции почек умеренной степени. Однако при случайной парентеральной передозировке циклоспорина у недоношенных детей в неонатальном периоде сообщалось о развитии тяжелых токсических осложнений.

Лечение: симптоматическая терапия, специфического антидота не существует. В течение первых 2-х ч после приема внутрь препарат можно удалить из организма вызвав рвоту или путем промывания желудка. Циклоспорин практически не выводится при гемодиализе и гемоперфузии с использованием активированного угля.

Лекарственное взаимодействие

Ниже перечислены препараты, для которых взаимодействие с циклоспорином является подтвержденным и клинически значимым.

Препараты, снижающие концентрацию циклоспорина: барбитураты, карбамазепин, фенитоин; нафциллин, сульфадимидин при его в/в введении; рифампицин; октреотид; пробукол; орлистат; препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*); тиклопидин, сульфинпразон, тербинафин, бозентан.

Препараты, повышающие концентрацию циклоспорина: некоторые антибиотики-макролиды (в основном эритромицин и кларитромицин); кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол; дилтиазем, никардипин, верапамил; метоклопрамид; пероральные контрацептивы; даназол; метилпреднизолон (высокие дозы); аллопуринол; амиодарон; холиевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз, иматиниб, колхицин; нефазодон.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении циклоспорина и препаратов, обладающих нефротоксическими эффектами, например аминогликозидов (в т.ч. гентамицин, тобрамицин), амфотерицина В, ципрофлоксацина, ванкомицина, триметоприма (+сульфаметоксазол); НПВС (в т.ч. диклофенак, напроксен, сулиндак); мелфалана, блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов (в т.ч. циметидин, ранитидин), метотрексата.

Совместное применение циклоспорина с такролимусом, может приводить к повышению риска развития нефротоксичности.

Сочетанное применение нифедипина и циклоспорина может приводить к более выраженной гиперплазии десен, чем при монотерапии циклоспорином.

Сочетанное применение диклофенака и циклоспорина может значительно увеличивать биодоступность диклофенака с возможным развитием обратимого нарушения функции почек.

Циклоспорин может снижать клиренс дигоксина, колхицина, преднизолона и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и этопозида.

Возможно развитие тяжелой гликозидной интоксикации в течение нескольких дней после начала лечения циклоспорином у пациентов, получающих дигоксин. Циклоспорин может усиливать токсические эффекты колхицина, например, развитие миопатии или невропатии. При одновременном применении циклоспорина с дигоксином или колхицином необходимо тщательное клиническое наблюдение.

Возможно развитие мышечной токсичности, включая мышечные боли, слабость, миозит и рабдомиолиз на фоне одновременного применения циклоспорина с ловастатином, симвастатином, аторвастатином, правастатином и, в редких случаях, с флувастатином. При необходимости применения вышеуказанных лекарственных средств одновременно с циклоспорином необходимо уменьшение их дозы.

Совместное применение циклоспорина с эверолимусом или сиролимусом приводит к существенному увеличению концентрации последних в плазме крови.

При назначении циклоспорина вместе с калийсберегающими препаратами (калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензина II) или препаратами калия возможно развитие выраженной гиперкалиемии.

При сочетании циклоспорина с препаратами, обладающими нефротоксическими эффектами, необходим тщательный контроль функции почек (в частности, концентрации креатинина в плазме).

У больных с гиперплазией десен на фоне терапии циклоспорином следует избегать сочетанного применения нифедипина.

Имеются сообщения о том, что грейпфрутовый сок увеличивает биодоступность циклоспорина.

Беременность и лактация

Опыт применения циклоспорина у беременных женщин ограничен. Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, поэтому не следует применять препарат при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

В *экспериментальных исследованиях* показано токсическое действие препарата на репродуктивную функцию.

Циклоспорин проникает в грудное молоко. Матери, получающие циклоспорин, должны прекратить грудное вскармливание.

Особые указания

Циклоспорин должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии и обладающими возможностью обеспечить адекватное наблюдение за больным, включая регулярное полное физикальное обследование, измерение АД и контроль концентрации креатинина в сыворотке.

Следует иметь в виду, что при применении циклоспорина, равно как и других иммунодепрессантов, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, чаще кожных покровов. Учитывая это, пациентам, получающим лечение циклоспорином, следует избегать чрезмерного пребывания под прямыми солнечными лучами, воздействия ультрафиолетового UV-B излучения, ПУВА-терапии (фотохимиотерапии).

Применение циклоспорина, как и других иммунодепрессантов, предрасполагает к развитию различных бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций, причем часто с участием условно-патогенных возбудителей. Следует применять эффективную систему профилактических и лечебных мероприятий, особенно в случаях длительного применения комбинированного иммуносупрессивного лечения.

В течение первых нескольких недель терапии циклоспорином может появиться частое и потенциально опасное осложнение - повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке, дозозависимое обратимое повышение билирубина сыворотки и, редко, ферментов печени. В этих случаях требуется тщательное наблюдение за показателями функции почек и печени.

При лечении циклоспорином требуется регулярный контроль АД. При повышении АД должна быть назначена соответствующая антигипертензивная терапия.

Рекомендуется до начала лечения и через 1 мес после его начала провести определение концентрации липидов в крови. В случае выявления повышенной концентрации липидов следует рекомендовать диету с ограничением жиров и, при необходимости, уменьшить дозу препарата.

Циклоспорин повышает риск возникновения гиперкалиемии, особенно у больных с нарушением функции почек.

Циклоспорин повышает выведение из организма магния, что может привести к клинически значимой гипомагниемии. В случае необходимости назначают препараты магния.

Рекомендуется контролировать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, особенно у пациентов с предшествовавшей гиперурикемией.

Во время лечения циклоспорином вакцинация может быть менее эффективной; следует избегать применения живых ослабленных вакцин.

Случаи простого герпеса активного течения следует вылечить перед началом лечения циклоспорином, но появление простого герпеса, не является причиной для отмены препарата, если лечение уже начато, за исключением тяжелых случаев.

Кожные инфекционные заболевания, вызванные *Staphylococcus aureus*, не являются абсолютным противопоказанием для терапии циклоспорином, но должны контролироваться применением соответствующих антибактериальных препаратов.