

# Циклоспорин А при ревматоидном артрите: современные данные

Е.Л. Лучихина

НИИ ревматологии РАМН, Москва

*Несмотря на появление нового класса лекарственных средств — генно-инженерных биологических препаратов — важнейшим методом патогенетической терапии ревматоидного артрита (РА) остается применение традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Помимо метотрексата (МТ), который является «золотым стандартом» лечения РА, существует ряд других эффективных БПВП, к которым относится циклоспорин А (ЦсА, Сандимун). Обзор посвящен практическим аспектам применения ЦсА при РА. Особое внимание уделено возможностям комбинированной базисной терапии ЦсА и МТ при раннем РА, а также применению ЦсА у больных, имеющих сопутствующие хронические вирусные заболевания (в частности, вирусный гепатит С).*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ранний ревматоидный артрит, базисная терапия, циклоспорин А.

**Контакты:** Елена Львовна Лучихина [elchuch@yandex.ru](mailto:elchuch@yandex.ru)

## CYCLOSPORINE A IN RHEUMATOID ARTHRITIS: CURRENT DATA

E.L. Luchikhina

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Despite the advent of the new class of medications, such as gene engineering biologicals, the use of traditional essential anti-inflammatory drugs (EAID) remains the most important method of pathogenetic therapy for rheumatoid arthritis (RA). Apart from methotrexate (MT) that is the gold standard of treatment for RA, there are a number of other effective EAIDs, including cyclosporine A (CsA, Sandimmun). The review deals with the practical aspects of using CsA in RA. Particular emphasis is laid on the capacities of combined basic therapy with CsA and MT in early RA and on the use of CsA in patients with concomitant chronic viral diseases (including viral hepatitis C).*

**Key words:** rheumatoid arthritis, early rheumatoid arthritis, basic therapy, cyclosporine A.

**Contact:** Elena Lvovna Luchikhina [elchuch@yandex.ru](mailto:elchuch@yandex.ru)

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1, 2]. РА является широко распространенным воспалительным заболеванием — им страдает около 1,0% всего населения. Для РА характерно прогрессирующее течение с деформированием суставов, развитием тяжелых функциональных нарушений и поражений внутренних органов, инвалидизацией больных, сокращением продолжительности жизни, болезнь имеет большое общественное и социальное значение [3].

Хорошо известно, что главным в лечении РА является адекватная медикаментозная терапия. Именно медикаментозные методы являются истинно патогенетическими и позволяют достичь всех трех целей лечения, контролировать течение болезни. Несмотря на появление за последние 10 лет нового класса лекарственных средств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [4, 5], важнейшим методом патогенетической терапии РА остается применение традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), которые должны назначаться каждому пациенту [2, 6—18].

Синтетические БПВП представляют собой разнородную по химическому составу и механизмам действия группу. В качестве БПВП применяются препараты золота, цитотоксики (метотрексат — МТ, циклофосфамид и др.), антималярийные (хлорохин) и антибактериальные (миноциклин) средства

и др. [9]. За несколько десятилетий ревматология пережила периоды особого интереса к тому или иному препарату, например Д-пеницилламину или циклоспорину А, который на определенное время выдвигался на первый план. В итоге внутри группы синтетических БПВП на основании клинического опыта сложилась своеобразная иерархия [2, 6—11]:

- МТ — «золотой стандарт», препарат первого ряда, который должен назначаться большинству пациентов;
- лефлуномид и сульфасалазин — БПВП, которые могут считаться «заменителями» (или «конкурентами») МТ в случае его непереносимости или неэффективности;
- все остальные БПВП, которым остается место препаратов «третьего ряда» или компонентов относительно редких комбинированных схем лечения.

На последнем конгрессе Европейской противоревматической лиги (EULAR) в Копенгагене обсуждался вопрос о том, что сейчас роль этих последних («всех остальных») БПВП существенно уменьшилась и их применение ограничивается группой пациентов с множественной лекарственной резистентностью, а также непереносимостью средств биологической терапии или противопоказаниями к ним.

Поэтому вопрос о том, какую нишу в терапии РА сейчас занимает тот или иной традиционный БПВП, опять стал актуальным и заслуживает специального рассмотрения.

Одним из таких препаратов является циклоспорин А (ЦсА), имеющий длительную историю успешного применения при РА [12—14] и других аутоиммунных заболеваниях.

ЦСА – иммунодепрессивное средство, циклический полипептид, выделенный из грибов *Tolyocladium intlatum*, состоящий из 11 аминокислот. Оказывает селективное, не связанное с выраженными цитотоксическими эффектами иммуносупрессивное действие, влияет преимущественно на Т-лимфоциты. ЦСА на клеточном уровне блокирует покоящиеся лимфоциты в фазах G0 или G1 клеточного цикла, подавляет продукцию и секрецию цитокинов активированными Т-лимфоцитами. В результате препарат подавляет развитие реакций клеточного типа, включая отторжение аллотрансплантата, реакции «трансплантат–против–хозяина», кожную гиперчувствительность замедленного типа, аллергический энцефаломиелит, адьювантный артрит, а также Т-лимфоцитзависимое образование антител. Действует на лимфоциты обратимо, не подавляет гемопоэз и не влияет на функционирование фагоцитирующих клеток. По сравнению с цитотоксическими иммуносупрессивными средствами ЦСА безопаснее в отношении развития цитопений и инфекционных осложнений.

ЦСА применяется в комбинации с другими иммуносупрессивными средствами и глюкокортикоидами (ГК) для профилактики реакции отторжения трансплантата, болезни «трансплантат–против–хозяина». Спектр применения при аутоиммунных заболеваниях включает в себя увеиты, в том числе при болезни Бехчета, тяжелые варианты РА, псориаза, резистентный к ГК гломерулонефрит с нефротическим синдромом, тяжелый атопический дерматит.

При РА начальная суточная доза составляет 2,5 мг/кг в 2 приема. В случае недостаточного эффекта и при условии удовлетворительной переносимости, согласно рекомендациям, в течение первых 6 нед суточную дозу можно постепенно увеличить до 3–5 мг/кг/сут. В то же время имеется обоснованное мнение [9, 13], что при РА не следует ожидать столь быстрого (для БПВП) развития клинического эффекта и доза 2,5 мг/кг/сут должна сохраняться не менее 3 мес с момента назначения, поскольку срок наблюдения 3–6 мес позволяет более достоверно оценить базисное действие препарата.

ЦСА в целом характеризуется хорошими показателями безопасности и переносимости. Основные проблемы связаны с его потенциальной нефротоксичностью. В процессе лечения показан систематический контроль функционального состояния почек и печени, контроль АД; контролируются уровни калия и магния в плазме (особенно у пациентов с нарушением функции почек); концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз, липидов в сыворотке.

Выраженный клинический эффект ЦСА при РА отмечен уже в ранних публикациях, относящихся к 80-м годам XX века [15, 16]. В дальнейшем клиническая эффективность ЦСА, не уступающая или превышающая таковую других традиционных БПВП, доказана в многочисленных работах, включая рандомизированные клинические исследования (РКИ) [17–19].

ЦСА является одним из препаратов, успешно применявшихся и применяющихся в схемах комбинированной базисной терапии. Показано существенное нарастание клинического эффекта у больных РА при использовании комбинации ЦСА + МТ по сравнению с монотерапией МТ [20–22]. Выраженность ответа на комбинированную терапию позволила говорить о возможном существовании особого биологического синергизма МТ и ЦСА, основанного на их комп-

лексном иммуносупрессивном эффекте, когда МТ оказывает подавляющее действие на синтез одного из важнейших медиаторов иммунного воспаления – интерлейкина (ИЛ) 1, активацию моноцитов и макрофагов, а ЦСА избирательно влияет на Т-лимфоциты и синтез ИЛ 2 [21–26].

Клиническая эффективность монотерапии ЦСА также достаточно высока при удовлетворительной переносимости [27–29]. Положительным результатом явились разработка и внедрение специальной микроэмульсионной лекарственной формы препарата, улучшающей его фармакокинетические свойства (Сандиммун-неорал, биодоступность которого превышает таковую других циклоспоринов на 30%) [30, 31]. После появления Сандиммуна-неорала, который успешно применяется в ревматологической практике уже более 15 лет, основные клинические исследования ЦСА проводились с использованием именно этой лекарственной формы.

По мере накопления данных клинических наблюдений в 90-х годах XX века наметилась тенденция к применению ЦСА в ранней стадии РА [13, 32]. Теоретические предпосылки этого основаны на особенно важной роли активации Т-лимфоцитов при раннем РА. Имеется достаточно большой опыт применения ЦСА при раннем РА, включающий проведение ряда двойных слепых плацебоконтролируемых РКИ (см. таблицу).

В ряде работ предпринималась попытка использовать при раннем РА комбинации ЦСА и хлорохина [33–35]. В исследовании R.V. Landewe и соавт. [33], проведенном на небольшой по современным представлениям группе пациентов (44 больных), было получено достоверное улучшение на фоне терапии обоими препаратами. При попытке перехода на терапию ЦСА+хлорохин или на монотерапию ЦСА у больных ранним РА, не ответивших на предшествующее лечение хлорохином [34], было выявлено определенное преимущество комбинированного лечения (хотя особенностью исследования было использование низких доз БПВП – не более 2,5 мг/кг/сут ЦСА и 150 мг/сут хлорохина. В более обширном (149 больных) и длительном, чем предыдущие, исследовании J.M. Miranda и соавт. [35] также был продемонстрирован клинический эффект обоих препаратов, а комбинированная терапия не была лучше, чем монотерапия ЦСА.

Комбинация ЦСА+МТ при раннем РА оказалась значительно более перспективной. У 120 пациентов с РА длительностью менее 3 лет [36] комбинация ЦСА+МТ была достоверно эффективнее монотерапии ЦСА по критериям Американской коллегии ревматологов ACR 50 [2]: ответа по ACR 20 достигли к 48-й неделе в группе монотерапии 47% больных, в группе комбинированной терапии – 57% ( $p=0,36$ ), по ACR 50–25 и 48% соответственно ( $p=0,013$ ), по ACR 70 – 12 и 20% соответственно ( $p=0,11$ ). Несмотря на хорошие в целом результаты лечения, в данном исследовании только у относительно небольшого числа больных была достигнута клиническая ремиссия (у 6,7% – на монотерапии и у 10% – на комбинированной терапии). Впрочем, это может быть частично объяснено тем, что авторы использовали более строгие критерии ремиссии ACR [2], чем широко применяющиеся критерии EULAR на основе индекса DAS 28. Вместе с тем в группе ЦСА+МТ отмечено замедление рентгенологического прогрессирования (по методике Larsen): в группе монотерапии ЦСА средний индекс Larsen повысился за 48 нед с 2,5 до 10 баллов, а в группе комбинированной терапии – с 2 до 4 баллов ( $p=0,004$ ).

О Б З О Р

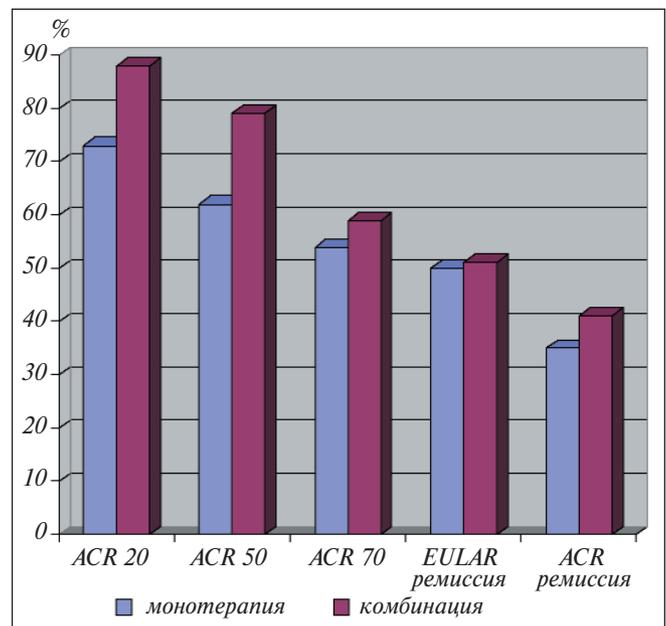
Обзор основных рандомизированных клинических исследований ЦсА при раннем РА

Авторы, год	Число больных, длительность РА	Длительность наблюдения	Лечебные группы	Результат
R.V. Landewe и соавт., 1994 [33]	44, РА ≤2 лет	24 нед	1) ЦсА 2,5–3,6 мг/кг/сут 2) хлорохин 300 мг/сут	Достоверное клиническое улучшение в обеих группах при отсутствии снижения СОЭ и уровня СРБ
Van den Borne и соавт., 1998 [34]	88, РА ≤2 лет, неэффективность хлорохина	24 нед	1) ЦсА 1,25 мг/кг/сут + хлорохин 150 мг/сут 2) ЦсА 2,5 мг/кг/сут + хлорохин 150 мг/сут 3) хлорохин 150 мг/сут + плацебо	В группе ЦсА 2,5мг/кг/сут достоверно большим было снижение числа припухших суставов
J. Miranda и соавт., 2004 [35]	149, РА ≤2 лет	12 мес	1) ЦсА 2,5–5 мг/кг/сут + хлорохин 150 мг/сут 2) ЦсА 2,5–5 мг/кг/сут + плацебо	Достоверное клиническое улучшение в обеих группах. Комбинированная терапия не превосходила по эффективности монотерапию ЦсА
A.H. Gerards и соавт., 2003 [36]	120, РА ≤3 лет	48 нед	1) ЦсА 2,5–5 мг/кг/сут + МТ 7,5–15 мг/сут 2) ЦсА 2,5–5 мг/кг/сут + плацебо	Комбинация ЦсА+МТ была достоверно лучше – ответ по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 составил: в группе монотерапии 47; 25; 12%; в группе комбинированной терапии 57; 48; 20%. В группе ЦсА+МТ отмечено замедление прогрессирования (по Larsen)
Исследование CIMESTRA: M.L. Hetland и соавт., 2006 [38]	160, РА ≤6 мес	52 нед	1) МТ 7,5–20 мг/сут + ЦсА 2,5–4 мг/кг/сут	Ответ по ACR 20 составил 85% в группе МТ+ЦсА и 68% в группе МТ+плацебо ( $p=0,02$ ). Ремиссия по ACR достигнута у 35% больных в группе МТ+ЦсА и у 28% в группе МТ+плацебо (недостоверно)
M.L. Hetland и соавт., 2008 [39]		104 нед	2) МТ 7,5–20 мг/сут + плацебо	Ответ по ACR 20 составил 88% в группе МТ+ЦсА и 72% в группе МТ+плацебо ( $p=0,03$ ). Ответ по ACR 50 составил 79% в группе МТ+ЦсА и 62% в группе МТ+плацебо ( $p=0,02$ ). Ответ по ACR 70, частота ремиссии, степень прогрессирования по Sharp не различались

При анализе 3-летнего применения БПВП у 126 больных с активным ранним РА G. Ferraccioli и соавт. [37] у пациентов с недостаточным ответом на лечение использовали комбинацию МТ+ЦсА+сульфасалазин, что ассоциировалось с значительным повышением эффективности терапии.

Впечатляющих результатов достигли исследователи из Дании [38, 39] у больных с очень ранним РА. В РКИ CIMESTRA (Ciclosporine, Methotrexate, Steroid in RA) были включены 160 пациентов, отвечающих классификационным критериям ACR 1987 для РА [40] с длительностью симптоматики не более 6 мес (см. таблицу). Пациентам рандомизированно назначали МТ 7,5–20 мг/сут+ЦсА 2,5–4 мг/кг/сут либо МТ 7,5–20 мг/сут + плацебо. Особенностью данного лечебного протокола было то, что базисная терапия дополнялась регулярными внутрисуставными инъекциями бетаметазона.

К концу 1-го года лечения частота ответа по ACR 20 составил 85% в группе МТ+ЦсА и 68% в группе МТ+плацебо ( $p=0,02$ ). Ремиссия по критериям ACR достигнута у 35% больных в группе МТ+ЦсА и 28% в группе МТ+плацебо ( $p=0,39$ ). К концу 2-го года наблюдения (см. рисунок) ответ по ACR 20 составил 88% в группе МТ+ЦсА и 72% в группе МТ+плацебо ( $p=0,04$ ), ответ по ACR 50 – 79% в группе МТ+ЦсА и 62% в группе МТ+плацебо ( $p=0,03$ ). Ремиссия по критериям ACR достигнута у 41% больных в группе МТ+ЦсА и 35% в группе МТ+плацебо



Сравнение результатов лечения больных ранним РА МТ в виде монотерапии и МТ+ЦсА к 104-й неделе наблюдения [38]

( $p=0,52$ ). Таким образом, на фоне рано начатой активной терапии исследователи смогли достигнуть весьма хороших результатов, при этом комбинация МТ+ЦсА давала более высокий процент ответа на лечение по сравнению с монотерапией МТ, хотя частота развития ремиссий достоверно не различалась. При оценке прогрессирования рентгенологических изменений (с помощью количественного метода Sharp—Van der Heijde) нарастание счета эрозий и счета сужения суставных щелей наблюдалось у всех пациентов и не различалось достоверно в группах с монотерапией и комбинированной терапией БПВП.

Возможность достижения значительного числа клинических ремиссий у пациентов с ранним РА при использовании комбинации МТ+ЦсА была также подтверждена в открытом исследовании CAMERA [41]. В этом исследовании 299 больных были рандомизированно распределены на группу интенсивной стратегии лечения, в которой при отсутствии клинической ремиссии при использовании максимально переносимой дозы МТ (30 мг/нед) к терапии добавляли ЦсА, и группу обычной стратегии лечения. В результате за 2 года в группе интенсивного лечения было достигнуто 50% клинических ремиссий, в то время как в группе с обычной стратегией терапии — 37% ( $p=0,03$ ).

Дополнительным положительным моментом применения ЦсА в монотерапии и в комбинации как в клинических исследованиях, так и на практике явилась возможность снижения дозы МТ и других парепаратов, входящих в комбинацию, а также снижение дозы ГК или полная их отмена.

Во всех приведенных исследованиях отмечались удовлетворительная переносимость и достаточная безопасность монотерапии ЦсА. Основным нежелательным эффектом было повышение уровня креатинина. В случае применения комбинированных схем токсичность терапии ЦсА умеренно повышалась, что в целом характерно для комбинаций БПВП, особенно на основе МТ [42, 43]. Недавно были опубликованы данные 7-летнего наблюдения пациентов с ранним РА, получавших комбинированную базисную терапию МТ и ЦсА [44], при этом показатели безопасности оказались вполне удовлетворительными и не отличались существенно от таковых у больных, получавших монотерапию сульфасалазином.

Существует опыт применения ЦсА совместно с ГИБП. Так, были показаны достаточно высокая эффективность и удовлетворительная переносимость комбинации ЦсА и инфликсимаба (ИНФ) [45, 46], что позволило сделать вывод о целесообразности назначения ЦсА в случаях плохой переносимости или невозможности назначения МТ. Добавление ЦсА в качестве 3-го компонента в терапевтическую комбинацию при неэффективности МТ и ИНФ позволило преодолеть лекарственную резистентность и добиться ответа на терапию у 45% пациентов [47].

Как известно, большую проблему представляет назначение иммуносупрессивной (особенно цитотоксической) терапии больным РА и с другими аутоиммунными заболеваниями, имеющим сопутствующие хронические вирусные инфекции, поскольку это может активировать репликацию вируса. Отсутствие цитотоксических эффектов делает ЦсА препаратом, который может относительно безопасно применяться у таких пациентов (наиболее часто инфицированных вирусами гепатита). Более того, он способен угнетать репликацию вируса гепатита С (HCV), как минимум не увеличивая вирусную нагрузку, как это было продемонстрировано у больных с другими заболеваниями [48–50]. Ряд исследований подтверждает это предположение. Так, применение ЦсА у нескольких больных РА, псориатическим артритом, болезнью Шегрена, миастенией, страдающих гепатитом С [51], показало, что на фоне такого лечения отсутствовало повышение уровня трансаминаз и вирусной нагрузки. Более того, показана возможность эффективного и достаточно безопасного применения у пациентов, инфицированных HCV, ингибиторов ФНО (в частности, адалимумаба) в сочетании с ЦсА [52]. Эти факты позволяют заключить, что ЦсА сам по себе безопасен при наличии HCV и может применяться в такой ситуации в монотерапии или в сочетании с ингибиторами ФНО [53].

Таким образом, ЦсА в настоящее время сохраняет позиции как эффективное средство патогенетической терапии РА. Наиболее важным препарат является для лечения больных ранним РА (в частности, в комбинации с МТ), а также в случаях инфицирования HCV.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Harris E.D.Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277–89.
- Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 720 с.
- Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. *Тер арх* 2004;5: 5–7.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век. *Клин мед* 2005;6:8–12.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. *Тер арх* 2007;5:5–8.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. и др. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита. *Клин фармакол и тер* 2005;1:72–5.
- Каратеев Д.Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита. *Леч врач* 2007;2:40–6.
- Каратеев Д.Е. Фармакотерапия раннего ревматоидного артрита. *Фарматека* 2006;6:92–7.
- Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. М.: АНКО, 2001;328.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328–46.
- Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762–84.
- Сигидин Я.А., Усова С.Б. Циклоспорин в терапии ревматоидного артрита. *Клин фармакол и тер* 1994;4:26–8.
- Сигидин Я.А. Селективная иммуносупрессивная терапия ревматоидного артрита: препарат циклоспорин А. *РМЖ* 1997;5(15).
- Langford C.A., Klippel J.H., Balow J.E. et al. Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease Part I: Rheumatologic and renal diseases. *Ann Intern Med* 1998;128:1021–8.
- Forre O., Bjerckhoel F., Salvesen C.F. et al. An open, controlled, randomized comparison of cyclosporine and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Arthritis Rheum* 1987;30:88–92.
- Tugwell P., Bombardier C., Gent M. et al. Low dose cyclosporine in rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Rheumatol* 1987;14:1108–14.

# 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 полиоксидированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов твердых органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТХ); 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 показаний 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. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспорину или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна-концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксидированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕП). **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, концентрацию липидов в крови, концентрацию 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. Рекомендовать мониторинг концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперкалиемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий; при одновременном назначении с лекрадрилином. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушении функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, у пациентов 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), НПВП, блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, такролимус, нифидипин, лерканидин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, этопозид, эверолимус, сиролимус, репаглинид, производные фибровой кислоты, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы; дилтиазем, нифедипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидарон; холиновая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зеробой продырявленный, тиклопидин, сульфингиразон, тербинафин, бозентан, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения 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, гипомангнемия, 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. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **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 медицинскому применению.

#### САНДИММУН®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

#### САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма САС, Франция

Капсулы

Новartis 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



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



17. Yocum D.E., Klippel J.H., Wilder R.L. et al. Cyclosporin A in severe, treatment-refractory rheumatoid arthritis. A randomized study. *Ann Intern Med* 1988;109:863—9.
18. Ahern M.J., Harrison W., Hollingsworth P. et al. A randomised double-blind trial of cyclosporin and azathioprine in refractory rheumatoid arthritis. *Aust N Z J Med* 1991;21:844—9.
19. Krüger K., Schattenkirchner M. Comparison of cyclosporin A and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis — results of a double-blind multicentre study. *Clin Rheumatol* 1994;13:8—55.
20. Tugwell P., Pincus T., Yocum D.E. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137—4.
21. Yocum D.E. Combination therapy with cyclosporin in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl. 2):19—23.
22. Stein C.M., Pincus T. Combination treatment of rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(6 Suppl. 18):47—52.
23. McKenna R.M., Szturm K., Jeffery J.R. et al. Inhibition of cytokine production by cyclosporin A and G. *Transplantation* 1989;47:343.
24. Segal R., Mozes E., Yaron M. et al. The effects of methotrexate on the production and activity of interleukin-1. *Arthritis Rheum* 1989;32:370—7.
25. Sigal N.H., Dumont F.J. Pharmacologic probes of lymphocyte signal transduction. *Annu Rev Immunol* 1992;10:519—60.
26. Kremer J.M. Methotrexate (MTX) induces significant changes in IL-1, IL-2, IL-6 and IL-8 but not lymphocyte markers in patients (PTS) with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 1993;36(Suppl.):7.
27. Dijkmans B.A., van Rijthoven A.W., Goei The H.S. et al. Cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:30—6.
28. Tugwell P. Cyclosporine in rheumatoid arthritis: documented efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21(6 Suppl. 3):30—8.
29. Forre O. Cyclosporine in rheumatoid arthritis: an overview. *Clin Rheumatol* 1995;14(Suppl. 2):33—6.
30. Anderson I.F., Helve T., Hannonen P. et al. Conversion of patients with rheumatoid arthritis from the conventional to a microemulsion formulation of cyclosporine: a double blind comparison to screen for differences in safety, efficacy, and pharmacokinetics. *J Rheumatol* 1999;26:556—62.
31. Yocum D.E., Allard S., Cohen S.B. et al. Microemulsion formulation of cyclosporin (Sandimmun Neoral) vs Sandimmun: comparative safety, tolerability and efficacy in severe active rheumatoid arthritis. On behalf of the OLR 302 Study Group. *Rheumatology* (Oxford) 2000;39:156—64.
32. An International Consensus Report: The use of Cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol* 1993;1:1—3.
33. Landewe R.B., Goei The H.S., van Rijthoven A.W. et al. A randomized, double-blind, 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:637—43.
34. Van den Borne B.E., Landewe R.B., Goei The H.S. et al. Combination therapy in recent onset rheumatoid arthritis: a randomized double blind trial of the addition of low dose cyclosporine to patients treated with low dose chloroquine. *Rheumatol* 1998;25:1493—8.
35. Miranda J.M., Alvarez-Nemegyei J., Saavedra M. et al. A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of cyclosporine plus chloroquine vs. cyclosporine plus placebo in early-onset rheumatoid arthritis. *Arch Med Res* 2004;35:36—42.
36. Gerards A.H., Landewe R.B., Prins A.P. et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomized placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003;62:291—6.
37. Ferraccioli G., Gremese E., Tomiento 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. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:892—8.
38. Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1401—9.
39. Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:815—22.
40. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315—24.
41. Verstappen S.M., Jacobs J.W., van der Veen M.J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443—9.
42. Katchamart W., Trudeau J., Phumethum V. et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1105—12.
43. Verstappen S.M., Bakker M.F., Heurkens A.H. et al. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy (the CAMERA study). *Ann Rheum Dis* 2009 Jul 5 [Epub ahead of print].
44. Bejarano V., Conaghan P.G., Proudman S.M. et al. Long-term efficacy and toxicity of cyclosporin A in combination with methotrexate in poor prognosis rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:761—3.
45. Temekonidis T.I., Georgiadias A.N., Alamanos Y. et al. Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:822—5.
46. Voulgari P.V., Alamanos Y., Drosos A.A. Persistent clinical response of infliximab therapy in patients with refractory rheumatoid arthritis, over a 3-year period. *Curr Clin Pharmacol* 2006;1:103—8.
47. Sidiropoulos P.I., Siakka P., Raptopoulou A. et al. An open label, single dose study to evaluate the safety, efficacy, and effects on CD25 expression of cyclosporin in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate and infliximab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:538—41.
48. Kakumu S., Takayanagi M., Iwata K. et al. Cyclosporine therapy affects aminotransferase activity but not hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:62—6.
49. Galeazzi M., Bellisai F., Manganelli S. et al. Cyclosporine A for the treatment of autoimmune disorders in HCV infected patients. *Autoimmun Rev* 2006;5:493—8.
50. Galeazzi M., Bellisai F., Giannitti C. et al. Safety of cyclosporin A in HCV-infected patients: experience with cyclosporin A in patients affected by rheumatological disorders and concomitant HCV infection. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:544—9.
51. Manna R., Verrecchia E., Fomesu C. et al. Cyclosporine A: good response for patients affected by autoimmune disorders and HCV infection? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13(Suppl. 1):63—9.
52. Giannitti C., Benucci M., Caporali R. et al. Efficacy and safety of anti-TNF-alpha therapy combined with cyclosporine A in patients with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:543—6.
53. Giannitti C., Bellisai F., Ferri C. et al. Treatment strategies for a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:579—87.