

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

- модифицирующими препаратами», 2000–2007 г. Клин фармакол и фармако-эконом 2008;1:55–88.
13. Алексеева Л.И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении ОА. Consilium medicum 2009;11(9):100–4.
14. Souich P. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. Eur Musculoscel Rev 2009;4(2):8–10.
15. Varghese S., Theprungsirikul P., Sahani S. et al. Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression. Osteoarthritis Cartil 2007;15:59–68.
16. Dodge G.R., Jimenez S.A. Glucosamine sulphate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. Osteoarthritis Cartil 2003;11:424–32.
17. Herrero-Beaumont G., Rovati L.C. Use of crystalline glucosamine sulphate in osteoarthritis. Fut Rheumatol 2006;1(4):397–414.
18. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochr Database Syst Rev 2005;CD002946.
19. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001;357:251–6.
20. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med 2002;162(18):2113–23.
21. Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials. Osteoarthritis Cartil 2008;16(2):254–60.
22. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K. et al. A Metaanalysis of Chondroitin Sulphate in the Treatment of Osteoarthritis. J Rheumatol 2000;27:205–11.
23. Uebelhart D., Malaise V., Marcolongo R. et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. Osteoarthritis Cartil 2004;12:269–76.
24. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Эффективность препарата Терафлекс у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. РМЖ 2005;8:525–27.
25. Поворознюк В.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований. РМЖ 2006;14(4):290–94.
26. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В. и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). РМЖ 2007;13(24):1618–22.
27. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulphate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006;354(8):795–808.
28. Lippiello L., Woodward J., Karpman D. et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. Arth Rheum 1999;(Suppl. 42):256.

Место циклоспорина А в терапии ревматических заболеваний

З.С. Алекберова, Р.Г. Голоева

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Рассматриваются основные эффекты циклоспорина А (ЦСА) при ревматических заболеваниях (РЗ). Отмечено, что ЦСА эффективен при ряде РЗ; при всех вариантах ревматоидного артрита (РА), в том числе раннем РА у взрослых и ювенильном РА; при увеитах, ассоциированных с болезнью Бехчета — ББ (препарат выбора); в сочетании с другими базисными препаратами; при РЗ с сопутствующим вирусным гепатитом С. Представлены диагностические критерии ББ и эффективность ЦСА при ББ, по данным разных авторов.

Ключевые слова: циклоспорин А, ревматические заболевания, болезнь Бехчета.

Контакты: Земфира Садуллаевна Алекберова zalekberova@inbox.ru

PLACE OF CYCLOSPORIN A IN THE THERAPY OF RHEUMATIC DISEASES

Z.S. Alekberova, R.G. Goloyeva

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

The paper considers the major effects of cyclosporin A (CsA) in rheumatic diseases (RD). CsA is noted to be effective for a number of RDs and all types of rheumatoid arthritis (RA), including in early RA in adults and juvenile RA; uveitis associated with Behcet's disease (BD) (as the drug of choice); in combination with other disease-modifying drugs; in RD with concomitant viral hepatitis C. The diagnostic criteria for (BD) and the efficacy of CsA for this disease are given according to different authors.

Key words: cyclosporine A, rheumatic diseases, Behcet's disease.

Contact: Zemfira Sadullayevna Alekberova zalekberova@inbox.ru

Выделение группы так называемых циклоспорин-чувствительных болезней позволило получить новую информацию о механизме их действия. По сути циклоспорин А (ЦСА) пополнил арсенал базисных антиревматических средств [1].

ЦСА выделен в 1970 г. из двух штаммов плесневых грибов — *tolypocidium inflatum* Gums и *cylindrocarron lucidium*.

Основные эффекты ЦСА: торможение продукции интерлейкина 2; практически отсутствие цитостатического

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 1. *Заболевания, при которых применяют ЦсА*

Авторы	Год	Заболевание
Y. Takizawa и соавт. [3], Япония	2009	Рефрактерная СКВ
H. Ogawa и соавт. [4], Япония	2010	Рефрактерная СКВ
J. Zavada и соавт. [5], Чехия	2010	СКВ: пролиферативный нефрит (по эффективности ЦсА сопоставим с внутривенным введением циклофосфида)
E. Suematsu и соавт. [6], Япония	2005	Лимитированный системный склероз с апластической анемией
Я.А. Сигидин и соавт. [7], Россия	1997	РА
З.С. Алекберова и соавт. [8], Россия	2008	ББ
Gençgonul и соавт. [9], Турция	2010	ББ (рефрактерный увеит)
Е.И. Алексеева и соавт. [10], Россия	2008	ЮРА

Примечание. СКВ – системная красная волчанка; РА – ревматоидный артрит; ЮРА – ювенильный РА.

Таблица 2. *Спектр заболеваний и терапия ЦсА*

Авторы	Год	Заболевание
A. Migliore и соавт. [11], Италия	2009	Первичный панникулит
A. Jain и соавт. [12], Индия	2007	Синдром Шегрена, первичное заболевание слезной железы (локально – капли в виде 2% раствора ЦсА)
D. Colombo и соавт. [13], Италия	2010	Псориаз (средний и тяжелый варианты)
C. Salvari и соавт. [14], Италия	2009	Псориатический артрит (ЦсА блокирует ангиогенез)
M. Basso и соавт. [15], США	2004	Системный склероз и беременность (успешные роды)
D. Hazarika [16], Индия	2009	Псориаз и беременность (успешные роды)
R. Manna и соавт. [17], Италия	2009	Аутоиммунные заболевания (РА, синдром Шегрена, миастения гравис, псориатический артрит) и вирусный гепатит С (торможение репликации вируса)

Таблица 3. *Комбинация ЦсА с другими препаратами при РЗ*

Авторы	Год	Заболевание	Комбинация ЦсА с другими препаратами
E. Agagon и соавт. [18], Сингапур	2010	Люпус-нефрит у детей	Мофетила микрофенолат
C. Giannitti и соавт. [19], Италия	2009	РА	Анти-ФНО α
E. Lee и соавт. [20], Корея	2010	Рефрактерный псориаз	Этанерцепт
S. D'Angelo и соавт. [21], Италия	2010	Псориатический артрит	Этанерцепт
J. Saurat и соавт. [22], Швейцария	2010	Псориаз	Метотрексат
S. Beissert и соавт. [23], Германия	2009	Псориаз	Мофетила микрофенолат
G. Hatemi и соавт. [24], Турция	2010	ББ (при поражении глаз)	Азатиоприн

эффекта; меньший риск развития инфекций, опухолей и торможения гемопоэза.

Многие годы считалось, что ЦсА является основой иммуносупрессивной терапии в трансплантологии, где он используется с 1978 г., но сегодня очевидно, что спектр заболеваний, при которых показана эффективность этого препарата, гораздо шире. Более того, создаются алгоритмы применения ЦсА, например при идиопатическом

нефротическом синдромом у детей [2]. ЦсА индуцирует ремиссию и сохраняет функцию почек у стероидозависимых/резистентных пациентов. С 80-х годов XX в. ЦсА применяют при ревматических заболеваниях (РЗ). В табл. 1 представлен спектр РЗ, при которых показана эффективность и безопасность ЦсА. В табл. 2 продолжен список таких РЗ, но она демонстрирует еще два важных аспекта терапии: исходы беременности на фоне лечения ЦсА

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 4. Диагностические критерии ББ [25]

Рецидивирующий афтозный стоматит	Малые афты и/или большие афты или герпетиформные изъязвления, обнаруженные врачом или больным, повторяющиеся не менее 3 раз в течение года
В сочетании с любыми двумя из нижеперечисленных признаков:	
рецидивирующие язвы гениталий	афтозные или рубцующиеся изъязвления, обнаруженные врачом или больным
поражение глаз	передний или задний увеит, клетки в стекловидном теле при исследовании щелевой лампы, васкулит сетчатки, выявленный офтальмологом
поражение кожи	узловатая эритема, псевдофолликулит или папулопустулезные высыпания, акнеподобные узелки, обнаруженные врачом у лиц вне пубертатного периода и не получающих терапию ГК
положительный тест патергии	оценивается врачом через 24–48 ч

Примечание. ГК – глюкокортикоиды.

и свойство ЦсА тормозить репликацию вируса при гепатите С.

Наконец, литература последних лет свидетельствует об использовании ЦсА в комбинации с другими препаратами (табл. 3).

Оценивая современные тенденции в лечении болезни Бехчета (ББ), турецкие авторы [24] подчеркивают, что поскольку ББ является мультидисциплинарным заболеванием, то и выбор терапии зависит от того, какая из систем преимущественно страдает.

Диагноз ББ устанавливается согласно следующим диагностическим критериям (табл. 4).

Диагноз ББ считается достоверным, если афтозный стоматит сочетается по крайней мере с двумя из следующих признаков: рецидивирующие язвы гениталий, поражение глаз или кожи и положительный тест патергии.

Обычно при поражении глаз лечение начинают с азатиоприна (solo) или одновременно с ЦсА [24]. Перевод на другую терапию (ингибиторы ФНО α) происходит при резистентности к данной терапии, развитии побочных эффектов.

Наш опыт лечения ББ ЦсА показал высокую эффективность препарата у 63 больных с тяжелой патологией глаз [8].

В табл. 5 приведена эффективность ЦсА у больных ББ в разных странах, которая колеблется в пределах 60–80%.

Таблица 5. Эффективность ЦсА при ББ

Авторы	Год	Эффективность, %
L. Settas и соавт. [26], Греция	2000	81
S. Kotake и соавт. [27], Япония	2000	68
H. Yu и соавт. [28], Южная Корея	2006	61
З.С. Алекберова и соавт. [8], Россия	2008	80

Как следует из табл. 5, наши результаты близки к данным, полученным в других странах. Не случайно в рекомендациях EULAR (2008) по лечению ББ пункт 2 гласит: ЦсА является основным препаратом в лечении тяжелых форм патологии глаз, и даже в тех случаях, когда появляются симптомы его нейротоксичности, препарат продолжают использовать, если риск потери зрения остается высоким.

Таким образом, ЦсА эффективен как в качестве монотерапии, так и в сочетании с базисными препаратами при ряде РЗ; при всех вариантах РА, в том числе раннем РА у взрослых и ЮРА; при увеитах, ассоциированных с ББ (препарат выбора); при РЗ с сопутствующим вирусным гепатитом С.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Насонов Е.Л., Штутман В.З., Насонова В.А. Перспективы циклоспорина А в ревматологии. Рос ревматол 1999;2:18–25.
- Cattran D., Alexopoulos E., Heering P. et al. Cyclosporine in idiopathic glomerular disease associated with nephritic syndrome: workshop recommendation. Kidney Int 2007;72:1429–42.
- Takizawa Y., Maruyama J., Setoguchi K. Cyclosporine rapidly diminished a severe lupus-associated macrophage association syndrome refractory to pulsed methylprednisolone and intravenous immunoglobulin. Scand J Rheum 2009;38(6):492–4.
- Ogawa H., Kameda H., Amano K. et al. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in daily clinical practice. Lupus 2010;19:2:162–9.
- Zavada J., Pesickova S., Rysava R. et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the cyclofa-lune study. Lupus 2010;19(11):1281–9.
- Suematsu E., Miyamura T., Idutsu K. et al. Efficacy of anti-thymocyte globuline and cyclosporine A combined-therapy in aplastic anemia complicated with limited cutaneous systemic sclerosis. Nihon Rinsho Meneki Gakkaikaishi 2005;28(2):99–103.
- Сигидин Я.А. Селективная иммунодепрессивная терапия ревматоидного артрита: препарат циклоспорин А. РМЖ 1997;5(15).
- Алекберова З.С., Елонаков А.В., Ермакова Т.А. Опыт многолетнего применения сандиммун-неорала у пациентов с болезнью Бехчета (обзор литературы и собственные наблюдения). Совр ревматол 2008;2:57–63.
- Gencgonul A., Kocaturk T., Kosaturk O. et al. Comparison of interferon alpha versus cyclosporine A for Behcet uveitis. 14 Intern Conference on Behcet's disease; 8–10 July 2010 (London), ref.48, p.87.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Валиева Т.М. и др. Опыт пятнадцатилетнего применения циклоспорина А в детской ревматологии. Вопр совр педиатр 2008;6:104–7.
- Migliore A., Bizzi E., Santacroce M. et al. Mixed panniculitis responding to cyclosporine A with a 12-month follow-up: a case report. Int J Immunopathol Pharmacol 2009;22(4):1143–6.
- Jain A., Sukhija J., Dwedis S. et al. Effect of topical cyclosporine on tear function in tear-deficient dry eyes. Ann ophthalmol (skokil) 2007;39(1):19–25.
- Colombo D., Flori L., Almomare G. et al. Clinical outcome evaluation following

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

cyclosporine A treatment in moderate to severe psoriasis: a retrospective study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(1):363–7.

14. Salvarani C., Boiardi L., Macchioni P. et al. Multidisciplinary focus of cyclosporine A. *J Rheumatol* 2009;(Suppl.)83:52–5.
15. Basso M., Ghio M., Filaci G. et al. A case of successful pregnancy in women with systemic sclerosis treated with cyclosporine. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1310–1.
16. Hazarika D. Generalized pustular psoriasis of pregnancy, successfully treated with cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(6):638.
17. Manna R., Verrecchia E., Fannesu 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.
18. Aragon E., Chan Y., Ng K.H. et al. Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus* 2010;19(8):965–73.

19. Gianniti 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.
20. Lee E., Shin M., Kim N. A clinical trial combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol* 2010;22(2):138–42.
21. D'Angelo S., Cutro M., Lubrano E. et al. Combination therapy with cyclosporine and etanercept in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):934–5.
22. Saurat J., Guerin A., Yu A.P. et al. High prevalence of potential drug-drug interactions for psoriasis patients prescribed methotrexate or cyclosporine for psoriasis: associated clinical and economic outcomes in real-world practice. *Dermatology* 2010;220(2):128–37.
23. Beisert S., Pauser S., Sticherling M. et al. A comparison of mycophenolate mofetil with cyclosporine for the treatment of chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*

2009;219(2):126–32.

24. Hatemi G., Hamuryudan V., Tascilar R. et al. Current trends in the management of Behcet's syndrome. 14th Intern Conference on Behcet's disease, 2010. 8–10 July, London; ref.269, p.118.
25. International Study Group For Behcet's Disease: Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990;335:1078–80.
26. Settas L., Tsatsos J., Alexandrides A. et al. Long term low dose cyclosporine A treatment in patients with Adamantiades-Behcet's disease. *Yonsei Medical Journal*. 9th International conference on Behcet's disease, abstracts, May 27–29,2000, Seone Korea, 076.
27. Kotake S., Aoyagi M., Terayama A. et al. Long term prognosis of the patients with Behcet's disease under cyclosporine therapy. *Yonsei Medical Journal*. 9th International conference on Behcet's disease, abstracts, May 27–29,2000, Seone Korea, 075.
28. Yu H., Kim S., Kim J. et al. Stepwise immunomodulatory treatment and visual prognosis in patients with Behcet's uveitis. *Clin and Experim Rheum* 2006;24(Suppl. 42).

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

Журнал «СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ»

приглашает авторов к активному сотрудничеству.

Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

- 1** Статьи, направляемые в журнал, должны быть представлены в электронном виде с распечаткой на бумаге. Рукопись печатается на одной стороне листа шрифтом 14 через 1,5 интервала, с полями не менее 2 см (приблизительно 1800 знаков на странице).
- 2** Рукопись должна включать в себя: резюме и ключевые слова, текст, таблицы и рисунки с подписями, список литературы. После названия статьи указываются фамилия и инициалы каждого автора и учреждение, электронный адрес автора, ответственного за переписку; в конце статьи — телефоны авторов.
- 3** Для всех статей обязательно резюме на русском языке и 3–5 ключевых слов для перевода (в целом — не более 250 слов). Для оригинальных исследований резюме структурированное: цель исследования; материал и методы; результаты исследования; заключение. В конце резюме — электронный адрес и фамилия, имя, отчество (полностью) одного из авторов.
- 4** Ссылки на литературу нумеруются последовательно, в порядке упоминания в тексте и обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках.
- 5** Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате tiff с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- 6** Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате Adobe Illustrator **(но не MS PowerPoint или MS Excel)**.
- 7** К рукописи должно быть приложено сопроводительное письмо на имя главного редактора, в котором обязательно указывается, что статья ранее не была опубликована и не направлена одновременно в другой журнал; что все авторы ее одобрили и способны подтвердить достоверность представленных данных.
- 8** Все статьи, присланные в журнал, подвергаются рецензированию.

Статьи следует направлять по e-mail: info@ima-press.net или по адресу: 123104, Москва, а/я 68, Издательство «ИМА-пресс». Телефоны редакции: (495) 941-99-61.

Вольтарен[®]

Диклофенак

СВОБОДА ВАШИХ ДЕЙСТВИЙ



ООО «Новартис Фарма»: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2;
тел.: (495) 967 1270; факс: (495) 967 1268; www.novartis.ru

П № 011889/03; П № 015266/01; П № 011889/04; П № 013066/01