Циклоспорин



Код АТХ:

- L04AD01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Циклоспорин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Иммунодепрессивное средство, циклический ундекапептид. Оказывает избирательное действие на Т-лимфоциты. Ингибирует 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 не подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов.

При прогнозируемом угнетении продукции слезной жидкости у больных с сухим кератоконъюнктивитом считают, что циклоспорин при местном применении (в форме эмульсии) частично действует как иммуномодулятор. Точный механизм действия не установлен. Указано статистически значимое увеличение функциональных показателей слезной железы. Не отмечено увеличения тяжести течения воспалительных заболеваний глаз бактериальной или грибковой природы при местном применении циклоспорина.

Фармакокинетика

При системном применении циклоспорин распределяется главным образом вне кровяного русла. В крови активное вещество присутствует в плазме - от 33% до 47%, в лимфоцитах - от 4% до 9%, в гранулоцитах - от 5% до 12% и в эритроцитах - от 41% до 58%. Связывание с белками плазмы, преимущественно с липопротеинами, составляет 90%. Метаболизируется с образованием около 15 метаболитов. Выводится главным образом с желчью; 6% выводится почками в основном в виде метаболитов и лишь 0.1% - в неизмененном виде. $T_{1/2}$ из организма составляет приблизительно 19 ч, независимо от дозы и пути введения.

Концентрация циклоспорина во всех отобранных пробах крови после местного применения у взрослых в концентрации 500 мкг/мл 2 раза/сут продолжительностью до 12 мес была ниже определяемого уровня – 0.1 нг/мл. Не отмечено кумуляции циклоспорина в крови при лечении продолжительностью 12 мес путем местного применения в виде глазной эмульсии.

Показания к применению:

Для системного применения: необходимость подавления иммунитета после трансплантации почек, костного мозга, солидных органов; ревматоидный артрит с высокой степенью активности при резистентности к средствам базисной терапии; тяжелые формы псориаза и атопического дерматита при неэффективности стандартной терапии; нефротический синдром, обусловленный патологией сосудистого клубочка (нефропатия минимальных изменений, очаговый и сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит).

Для местного применения: для увеличения продукции слезной жидкости у пациентов с прогнозируемым снижением продукции слезной жидкости вследствие воспалительного поражения глаз, связанного с сухим кератоконъюнктивитом.

Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз
- Дерматит
- Кератит
- Кератоконус
- Нефрит
- Псориаз
- Ревматоидный артрит

Противопоказания:

Неконтролируемая артериальная гипертензия, острые инфекционные заболевания, злокачественные опухоли (кроме злокачественных опухолей кожи у пациентов с псориазом и атопическим дерматитом), нарушения функции почек (за исключением пациентов с нефротическим синдромом).

Способ применения и дозы:

Схема лечения зависит от показаний и устанавливается индивидуально. Выбор начальной дозы, а также коррекцию режима дозирования в процессе лечения проводят с учетом клинических и лабораторных параметров, а также значений концентрации циклоспорина в плазме крови, определяемых ежедневно. Суточная доза для приема внутрь составляет 3.5-6 мг/кг.

В конъюнктивальный мешок закапывают по 1 капле глазной эмульсии 2 раза/сут с интервалом 12 ч.

Побочное действие:

Со стороны пищеварительной системы: возможны ощущение тяжести в эпигастральной области, потеря аппетита, тошнота (особенно в начале лечения), рвота, диарея, панкреатит, отек десен, нарушения функции печени.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны головная боль, парестезии, судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушения функции почек.

Со стороны обмена веществ: повышение концентрации калия и мочевой кислоты в организме.

Со стороны эндокринной системы: чрезмерное оволосение, обратимые дисменорея и аменорея.

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

Со стороны системы кроветворения: незначительная анемия; редко - тромбоцитопения.

Местные реакции: очень часто - ощущение жжения в пораженном глазе; часто - гиперемия конъюнктивы, выделения из глаз, боль, ощущение инородного тела, зуд, нарушение зрения (чаще всего - нечеткость зрения); часто - аллергические реакции.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Опыт применения циклоспорина при беременности ограничен. Данные, полученные на больных с пересаженными органами, показывают, что по сравнению с традиционными методами лечения, циклоспорин не повышает риск отрицательного влияния на течение и исход беременности.

Циклоспорин выделяется с грудным молоком. В случае необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что циклоспорин не оказывает тератогенного действия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении циклоспорина и препаратов калия или калийсберегающих диуретиков повышается риск развития гиперкалиемии; с антибиотиками группы аминогликозидов, амфотерицином В, ципрофлоксацином, мелфаланом, колхицином, триметопримом - повышается риск развития нефротоксичности; с НПВС - риск возникновения побочных эффектов со стороны почек; с ловастатином или колхицином - повышается риск развития мышечных болей и слабости.

Различные препараты могут повышать или снижать концентрацию циклоспорина в плазме за счет подавления или индукции ферментов печени, участвующих в метаболизме и элиминации циклоспорина. Препараты, повышающие концентрацию циклоспорина в плазме: Эритромицин, кларитромицин, джозамицин, доксициклин, хлорамфеникол, рокситромицин, мидекамицин, кетоконазол, флуконазол (по-видимому, в высоких дозах), итраконазол, дилтиазем, никардипин, верапамил, пропафенон, амиодарон, карведилол, метоклопрамид; пероральные контрацептивы; даназол; метилпреднизолон (высокие дозы); аллопуринол; амиодарон; холиевая кислота и ее производные. Препараты, вызывающие снижение концентрации циклоспорина в плазме: барбитураты, карбамазепин, фенитоин; метамизол, нафциллин, сульфадимидин при его в/в введении; рифампицин, гризеофульвин, тербинафин, октреотид, пробукол, орлистат, троглитазон, препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum).

Отмечалось, что циклоспорин снижает клиренс преднизолона, а лечение высокими дозами преднизолона может повышать концентрацию циклоспорина в крови.

Глибенкламид может увеличивать концентрацию циклоспорина в плазме крови в равновесном состоянии.

При одновременном применении циклоспорина с диуретиками повышается риск развития нарушений функции почек; с доксорубицином - увеличение концентрации доксорубицина в плазме крови и повышение его токсичности; с метотрексатом - увеличение концентрации циклоспорина в плазме крови, повышение частоты развития нефротоксического действия и артериальной гипертензии; с мелфаланом (при в/в введении в высоких дозах) - возможно развитие тяжелой почечной недостаточности; с тенипозидом - уменьшение клиренса тенипозида, увеличение его $T_{1/2}$, повышение токсичности.

При одновременном применении с варфарином происходит уменьшение эффективности циклоспорина и варфарина.

При применении циклоспорина ингибиторы АПФ, препараты калия, калийсберегающие диуретики повышается риск развития гиперкалиемии.

При одновременном применении с эналаприлом возможно развитие острой почечной недостаточности; с нифедипином - усиление гиперплазии десен.

У пациентов, получающих циклоспорин, наблюдается значительное увеличение биодоступности диклофенака, с возможным развитием обратимого нарушения функции почек. Увеличение биодоступности диклофенака связано, по-видимому, с ингибированием его метаболизма при "первом прохождении" через печень.

При одновременном применении циклоспорин снижает клиренс преднизолона. При применении преднизолона в высоких дозах возможно повышение концентрации циклоспорина в крови. Метилпреднизолон повышает концентрацию циклоспорина в крови.

При применении цизаприда у пациентов, получающих циклоспорин возможно увеличение его C_{max} в плазме крови и скорости всасывания.

Возможно уменьшение клиренса дигоксина, колхицина, ловастатина, правастатина, симвастатина, преднизолона, что может привести к усилению токсических эффектов: гликозидная интоксикация при применении дигоксина и проявления токсичности колхицина, ловастатина, правастатина и симвастатина в отношении мышц, в частности появление мышечных болей, слабости, миозита и, в редких случаях - рабдомиолиз.

Ингибиторы АПФ, противовирусные препараты, антибиотики группы аминогликозидов, цефалоспоринов, амфотерицин В, триметоприм, ко-тримоксазол, ципрофлоксацин, мелфалан повышают нефротоксичность циклоспорина.

При одновременном применении циклоспорина и хинидина и его производных, теофиллина и его производных возможно усиление эффектов хинидина и его производных, теофиллина и его производных.

При применении имипинема в комбинации с циластатином возможно повышение концентрации циклоспорина, что может привести к появлению симптомов нейротоксичности (дрожь, повышенную возбудимость).

При одновременном применении циклоспорина с другими иммунодепрессантами повышается риск развития инфекций и лимфопролиферативных заболеваний.

Данные о взаимодействии циклоспорина в форме глазной эмульсии отсутствуют. Но при применении глазной эмульсии нельзя исключить взаимодействие, характерное для циклоспорина при системном применении.

Особые указания и меры предосторожности:

В период лечения циклоспорином показан систематический контроль функционального состояния почек и печени, контроль АД, определение концентрации калия в плазме (особенно у пациентов с нарушением функции почек), а также определение концентрации липидов в сыворотке (до начала лечения и после первого месяца лечения). Если повышение концентрации мочевины, креатинина, билирубина, печеночных ферментов в крови имеет стойкий характер, дозу циклоспорина следует уменьшить. В случае развития артериальной гипертензии необходимо начать антигипертензивное лечение. При повышении содержания липидов в сыворотке необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы циклоспорина и/или использовании специальной диеты.

Следует избегать чрезмерного подавления иммунитета.

В процессе терапии не следует проводить вакцинацию живыми ослабленными вакцинами против эпидемического паротита, кори, краснухи, полиомиелита.

При одновременном применении с препаратами, которые могут изменять концентрацию циклоспорина в плазме крови, необходимо тщательное мониторирование этой концентрации и соответствующая коррекция режима дозирования.

Не рекомендуется одновременное применение гиполипидемических препаратов типа ловастатина и цитостатиков типа мелфалана.

Циклоспорин (в специальной лекарственной форме) можно применять местно в сочетании с препаратами, содержащими искусственную слезу, между введениями следует соблюдать интервал 15 мин.

У пациентов с нарушением функции почек, печени, с герпесвирусным кератитом в анамнезе не изучено местное применение циклоспорина в офтальмологии.

При нарушениях функции почек

Противопоказан при нарушениях функции почек (за исключением пациентов с нефротическим синдромом). У пациентов с нарушением функции почек не изучено местное применение циклоспорина в офтальмологии.

При нарушениях функции печени

У пациентов с нарушением функции печени не изучено местное применение циклоспорина в офтальмологии.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ciklosporin