



ФГБУ «ФНЦ  
трансплантологии  
и искусственных  
органов им. академика  
В.И. Шумакова»  
Минздравсоцразвития  
России

ГБОУ ВПО «МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова»  
Минздравсоцразвития  
России, кафедра  
нефрологии ФПДО

# К проблеме взаимозаменяемости иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом

Д.м.н., проф. Н.А. ТОМИЛИНА, д.м.н. Е.С. СТОЛЯРЕВИЧ

*В статье анализируются зарубежные рекомендации по применению оригинальных и дженерических аналогов иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом у больных с пересаженными органами. Авторы приводят правила, которыми следует руководствоваться при назначении таких препаратов (например, ингибиторов кальциневрина) для обеспечения максимальной безопасности пациентов.*

С целью профилактики отторжения трансплантата больным с пересаженными органами назначается пожизненная иммуносупрессивная терапия. В качестве базисных иммунодепрессантов в России и за рубежом наиболее часто применяются ингибиторы кальциневрина (циклоспорин и такролимус). Ингибиторы кальциневрина относятся к препаратам с узким терапевтическим индексом. Такие препараты характеризуются узким диапазоном между терапевтическими и токсическими концентрациями действующего вещества. Относительно небольшие различия в дозе или концентрации действующего вещества могут привести к недостаточной эффективности или к серьезным нежелательным реакциям. В этой связи с целью коррекции дозы ингибиторов кальциневрина должен

проводиться терапевтический лекарственный мониторинг концентрации действующего вещества в крови.

Наряду с оригинальными препаратами ингибиторов кальциневрина в России зарегистрированы и применяются их дженерические аналоги. Однако остаются без ответа многие вопросы, связанные с взаимозаменяемостью и обращением этих препаратов, что вызывает серьезную озабоченность как среди трансплантологов, так и среди больных.

Во-первых, при бесконтрольной замене оригинального препарата ингибитора кальциневрина на его дженерический аналог, а также одного дженерического аналога на другой часто наблюдаются изменения концентрации действующего вещества в крови. Без надлежащей коррекции дозы ингибитора кальциневрина существенно по-

вышается риск осложнений, в том числе связанных с угрозой для здоровья и жизни больного.

Во-вторых, дженерические аналоги, включая препараты с узким терапевтическим индексом, обычно регистрируются на основании простой оценки биоэквивалентности, которая выполняется с участием небольших групп здоровых добровольцев, а не целевых групп пациентов, которым была произведена трансплантация. Таким образом, биоэквивалентность в практическом смысле не может являться доказательством терапевтической эквивалентности.

В связи с этим в 2010–2011 гг. экспертный совет Европейского трансплантологического общества (European Society for Organ Transplantation, ESOT), а также представители трансплантологических обществ Испании, Великобритании, Дании и Канады сформулировали рекомендации по применению оригинальных и дженерических аналогов иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом у больных с пересаженными органами [1–5]. В соответствии с этими рекомендациями при назначении иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом (например,



ингибиторов кальциневрина) следует руководствоваться представленными ниже правилами [1].

1. Перевод пациентов с оригинального препарата на дженерический аналог, а также с одного дженерического аналога на другой должен проводиться только трансплантологом или врачом, занимающимся проведением иммуносупрессивной терапии у больных после трансплантации.

2. При переводе пациента на альтернативный препарат необходимо добиваться того, чтобы концентрация действующего вещества находилась в рамках целевого терапевтического диапазона.

3. Повторные переводы пациента на другие дженерические препараты того же действующего вещества не рекомендуются. Во избежание повторной замены одного дженерического аналога на другой при назначении и выписке

дженерического препарата следует употреблять торговое название.

4. Пациента необходимо информировать о переводе на дженерический аналог, а также объяснить, как идентифицировать различные препараты с одним и тем же действующим веществом. Пациент должен оповещать врача о случаях неконтролируемой замены одного препарата на другой.

5. Дженерические аналоги иммунодепрессантов с неподтвержденной клинической эффективностью и безопасностью применять не рекомендуется.

6. Для более полного понимания преимуществ и ограничений, связанных с заменой на дженерические аналоги, необходимо проведение клинических исследований.

Трансплантология – высокотехнологичный и дорогостоящий раздел медицины. Лечение терминальной стадии органной недостаточнос-

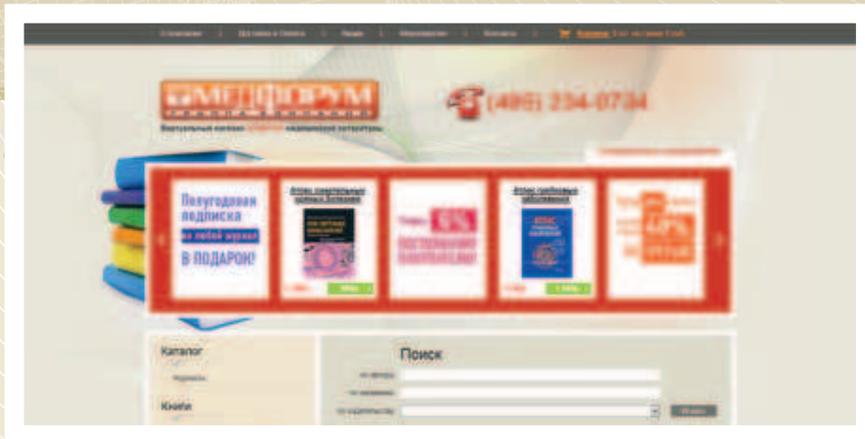
ти – сложный и трудоемкий процесс, требующий значительных усилий со стороны медицинского персонала, системы государственного финансирования, а также больного и его родственников. Из-за сниженных компенсаторных возможностей организма ведение и лечение больных после трансплантации требуют особого внимания. Неосторожные и недуманные организационные меры могут в первую очередь поставить под угрозу здоровье и жизнь пациентов, а также увеличить прямые и непрямые финансовые затраты здравоохранения.

Основываясь на имеющемся российском и зарубежном опыте, можно заключить, что для обеспечения безопасности пациентов существует практическая необходимость соблюдения комплекса мер, соответствующих правилам ESOT, на территории России. ☺

*Литература*  
→ С. 72

# Интернет-магазин медицинской книги

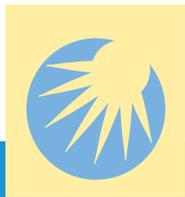
[www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



- ☞ Только **НОВИНКИ**
- ☞ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- ☞ Ежедневное обновление
- ☞ Без регистрации
- ☞ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ☞ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ☞ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**



# Литература

- droxy-vitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 40. № 6. P. 1283–1288.
15. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация // *Нефрология и диализ.* 2009. № 4. С. 276–292.
  16. Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Козловская Л.В. Формы ренальной остеодистрофии // *Клиническая нефрология.* 2011. № 3. С. 43–52.
  17. Шило В.Ю. Селективная активация VDR – новаторский подход к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза, кардио- и ренопротекции // *Клиническая нефрология.* 2012. № 2. С. 32–40.
  18. Dobrez D.G., Mathes A., Amdahl M. et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. № 5. P. 1174–1181.
  19. Lindberg J., Martin K.J., Gonzalez E.A. et al. A long-term multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease // *Clin. Nephrol.* 2001. Vol. 56. № 4. P. 315–323.
  20. Волгина Г.В., Балкарова О.В., Штандель В.С., Ловчинский Е.В. Кальцимитетики – новый этап в лечении гиперпаратиреоза // *Лечащий врач.* 2011. № 3. С. 1–4.
  21. Егшатын Л., Рожинская Л.Я., Кузнецов И. и др. Цинакалцет при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов, находящихся на гемодиализе // *Врач.* 2011. № 6. С. 66–70.
  22. Молчанова М.С., Петросян Э.К., Панкратенко Т.Е. и др. Опыт применения цинакалцета у детей с хронической болезнью почек V стадии // *Клиническая нефрология.* 2011. № 4. С. 45–49.
  23. Block G.A., Marin K.J., de Francisco A.L. et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 15. P. 1516–1525.
  24. Ichii M., Ishimura E., Okuno S. et al. Decreases in parathyroid gland volume after cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 115. № 3. P. 195–202.
  25. Meola M., Petrucci I., Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 3. P. 982–989.
  26. Хорошилов С.Е., Никитин А.В., Очеченко Т.Ю. Опыт лечения тяжелых нарушений фосфорно-кальциевого обмена при терминальной почечной недостаточности с использованием цинакалцета // *Лечащий врач.* 2010. № 1. С. 2–7.
  27. Lindberg J.S., Culleton B., Wong G. et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized double-blind multicenter study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 3. P. 800–807.
  28. Moe S.M., Cunningham J., Bommer J. et al. Long term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. № 10. P. 2186–2193.
  2. Cattaneo D., Perico N., Remuzzi G. Generic cyclosporine formulations: more open questions than answers // *Transpl. Int.* 2005. Vol. 18. № 4. P. 371–378.
  3. Столяревич Е.С., Суханов А.В., Багдасарян А.Р. и др. К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами циклоsporина в поздние сроки после аллотрансплантации почки // *Нефрология и диализ.* 2004. Т. 6. № 2. С. 145–154.
  4. Бондарева И.Б., Герасимов В.Б., Дрожжин А.П. и др. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 // *Клиническая фармакокинетика.* 2005. № 1 (2). С. 2–14.
  5. Draft guideline on the investigation of bioequivalence / London: European Medicines Agency, 2008 // [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
  6. Neumann M.E. Sangstat recalls SangCya. New-found study shows biocompatibility problems with Neoral // *Nephrol. News Issues.* 2000. Vol. 14. № 9. P. 54.
  7. Citterio F., Scatà M.C., Borzi M.T. et al. C2 single-point sampling to evaluate cyclosporine exposure in long-term renal transplant recipients // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. № 7–8. P. 3133–3136.
  8. Dantal J., Hourmant M., Cantarovich D. et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens // *Lancet.* 1998. Vol. 351. № 9103. P. 623–628.
  9. Pascual M., Curtis J., Delmonico F.L. et al. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. № 9. P. 1501–1505.
  10. Dunn C.J., Wagstaff A.J., Perry C.M. et al. Cyclosporin: An updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral) in organ transplantation // *Drugs.* 2001. Vol. 61. № 13. P. 1957–2016.
  11. Kahan B.D. Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters // *Transplantation.* 1985. Vol. 40. № 5. P. 457–476.
  12. Gaspari F., Anedda M.F., Signorini O. et al. Prediction of cyclosporine area under the curve using a three-point sampling strategy after Neoral administration // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997. Vol. 8. № 4. P. 647–652.
  13. Wenger M.R. Structure of cyclosporine and its metabolites // *Transplant. Proc.* 1990. Vol. 22. № 3. P. 1104–1108.
  14. Kovarik J.M., Noe A., Wang Y. et al. Differentiation of innovator versus generic cyclosporine via a drug interaction on sirolimus // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 62. № 5. P. 361–366.

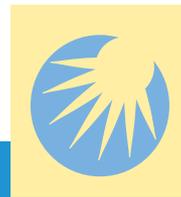
**Н.А. ТОМИЛИНА, Е.С. СТОЛЯРЕВИЧ**  
**К проблеме взаимозаменяемости иммунодепрессантов**  
**с узким терапевтическим индексом**

1. Van Gelder T. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs // *Transpl. Int.* 2011. Vol. 24. № 12. P. 1135–1141.
2. Harrison J.J., Schiff J.R., Coursol C.J. et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective // *Transplantation.* 2012. Vol. 93. № 7. P. 657–665.
3. Segoloni G.P., Stratta P. Immunosoppressori Generici. Considerazioni dalla sin piemonte e valle d'aosta. Consensus statement on generic substitution for immunosuppressants with a narrow therapeutic index // [www.nephromeet.com/web/procedure/protocollo.cfm?List=WsIdEvento,WsIdRisposta,WsRelease&c1=SinSpace&c2=13&c3=1](http://www.nephromeet.com/web/procedure/protocollo.cfm?List=WsIdEvento,WsIdRisposta,WsRelease&c1=SinSpace&c2=13&c3=1).

**С.В. БАДАЕВА, М.В. БАНДУРКО, Е.В. КАЛЬЯНОВА,**  
**Т.Р. ЖИЛИНСКАЯ, Л.В. СИМОНЯН, Н.Д. ФЕДОРОВА,**  
**Н.А. ТОМИЛИНА**

**К вопросу о безопасности назначения Экорала**  
**у пациентов после аллотрансплантации трупной почки**

1. Borel J.F., Feurer C. Biological effects of cyclosporine A: a new antilymphocyte agent // *Agents Actions.* 1976. Vol. 6. № 4. P. 468–475.



4. Oral tacrolimus products: prescribe and dispense by brand name only, to minimise the risk of inadvertent switching between products, which has been associated with reports of toxicity and graft rejection. Letter to healthcare professionals on updated advice for oral tacrolimus products // Drug Safety Update. 2012. Vol. 5. Is. 11. P. A1.
5. Generic substitution terminated for oral medicines containing cyclosporine or tacrolimus // laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/news/generic-substitution-terminated-for-oral - tacrolimus.

## Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ

### Низкомолекулярные гепарины в профилактике и лечении тромбозов у пациентов с хронической болезнью почек

1. Кутырина И.М., Никишова Т.А., Лифшиц Н.Л., Александровская Т.Н. К механизму диуретического эффекта гепарина при хроническом гломерулонефрите // Терапевтический архив. 1982. № 7. С. 42–46.
2. Кутырина И.М., Никишова Т.А., Тареева И.Е. Гипотензивное и диуретическое действие гепарина у больных хроническим гломерулонефритом // Терапевтический архив. 1985. № 6. С. 78–81.
3. Mandal A.K., Lyden T.W., Saklaen M.G. Heparin lowers blood pressure: biological and clinical perspectives // Kidney Int. 1995. Vol. 47. № 4. P. 1017–1022.
4. Gambaro G., Baggio B. Glycosoaminoglicans: a new paradigm in the prevention of proteinuria and progression of glomerular disease // Nephrol. Dial. Transplant. 1996. Vol. 11. № 5. P. 762–764.
5. Morita Y., Makino H., Ota K. et al. Effect of heparin and low-molecular-weight heparin on proliferative glomerulonephritis // Nippon Jinzo Gakkai Shi. 1994. Vol. 36. № 7. P. 823–838.
6. Striker G.E., Lupia E., Eliot S. et al. Glomerulosclerosis, arteriosclerosis and vascular graft stenosis: treatment with oral heparinoids // Kidney Int. Suppl. 1997. Vol. 63. P. 120–123.
7. Abilgaard U., Lindahl A.L., Sandset P.M. Heparin requires both anti-thrombin and extrinsic pathway inhibitor for its anticoagulant effect in human blood // Haemostasis. 1991. Vol. 21. № 4. P. 254–257.
8. Hoppensteadt D.A., Walenga J.M., Fasanella A. et al. TFPI antigen levels in normal human volunteers after intravenous and subcutaneous administration of unfractionated heparin and a low molecular weight heparin // Thromb. Res. 1995. Vol. 77. № 2. P. 175–185.
9. Sandset P.M., Bends B., Hancan J.B. Physiological function of tissue factor pathway inhibitor and interaction with heparins // Haemostasis. 2000. Vol. 30. Suppl. 2. P. 48–56.
10. Vila V., Martinez-Sales V., Reganon E. et al. Effects of unfractionated and low molecular weight heparins on plasma levels of hemostatic factors in patients with acute coronary syndromes // Haematologica. 2001. Vol. 86. № 7. P. 729–734.
11. Yamamoto N., Ogawa H., Oshima S. et al. The effect of heparin on tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in patients with acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol. 2000. Vol. 75. № 2–3. P. 267–274.
12. Cadroy Y., Gaspin D., Duppy D. et al. Heparin reverses the procoagulant properties of stimulated endothelial cells // Thromb. Haemost. 1996. Vol. 75. № 1. P. 190–195.
13. Pepe G., Guisti B., Attanasio M. et al. Tissue factor and plasminogen activator inhibitor type 2 expression in human stimulated monocytes is inhibited by heparin // Semin. Thromb. Hemost. 1997. Vol. 23. № 2. P. 135–141.
14. Weithz J.L. Low molecular weight heparins // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. № 10. P. 688–699.
15. Cardoy Y., Pourrat J., Balagre M.F. et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency // Thromb. Res. 1991. Vol. 63. № 3. P. 385–390.
16. Clagett G., Anderson F., Geerts W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. 1998. Vol. 114. Suppl. P. 531S–560S.
17. Attia J., Ray J., Cook D.J. et al. Deep venous thrombosis and its prevention in critically ill adults // Arch. Intern. Med. 2001. Vol. 161. № 10. P. 1268–1279.
18. Cook D.J., Crowter M., Meade M. et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence and risk factors // Crit. Care Med. 2005. Vol. 33. № 7. P. 1565–1571.
19. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit A.J. et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy // Chest. 2004. Vol. 126. № 3. Suppl. P. 338S–400S.
20. Samama M.M., Cohen A., Darmon J.Y. et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. № 11. P. 793–800.
21. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients // Circulation. 2004. Vol. 110. № 7. P. 874–879.
22. Stein P.D., Hull R.D., Kayali F. et al. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. № 20. P. 2260–2265.
23. Samama M.M. Use of low-molecular-weight heparins and new anticoagulants in elderly patients with renal impairment // Drugs Aging. 2011. Vol. 28. № 3. P. 177–193.
24. Majeed F., Keleman M.D. Acute coronary syndromes in the elderly // Clin. Geriatr. Med. 2007. Vol. 23. № 2. P. 425–440.
25. Swedko D.J., Clark H.D., Paramsothy K. et al. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients // Arch. Intern. Med. 2003. Vol. 163. № 3. P. 356–360.
26. Meguid E.L., Nahas A., Bello A.K. Chronic kidney disease: the global challenge // Lancet. 2005. Vol. 365. № 9456. P. 331–340.
27. Spencer F.A., Gore J.M., Lessard D. et al. Venous thromboembolism in the elderly: a community based perspective // Thromb. Haemost. 2008. Vol. 100. № 5. P. 780–788.
28. López-Jiménez L., Montero M., González-Fajardo J.A. et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE) // Hematologica. 2006. Vol. 91. № 8. P. 1046–1051.
29. Monreal M., Falga C., Valle R. et al. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: finding from the RIETE Registry // Am. J. Med. 2006. Vol. 119. № 12. P. 1073–1079.
30. Wattanakit K., Cushman M., Stehman-Breen C. et al. Chronic kidney disease increased risk for venous thromboembolism // J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 19. № 1. P. 135–140.
31. Tveit D.P., Hypolite I.O., Hshieh P. et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39. № 5. P. 1011–1017.
32. Daneschvar H.L., Seddighzadeh A., Piazza G., Goldhaber S.Z. Deep vein thrombosis in patients with chronic kidney disease // Thromb. Haemost. 2008. Vol. 99. № 6. P. 1035–1039.
33. D'Elia J.A., Weinrauch L.A., Gleason R.E. et al. Risk factors for thromboembolic events in renal failure // Int. J. Cardiol. 2005. Vol. 101. № 1. P. 19–25.
34. Caglar K., Peng Y., Pupim L.B. et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis // Kidney Int. 2002. Vol. 62. № 4. P. 1408–1416.