

2. Циклоспорин А (Неорал[®], Новартис) назначается в суточной дозе 4-5 мг/кг внутрь на 2 приема. Доза циклоспорина подбирается таким образом, чтобы его концентрация в цельной крови, измеренная до приема (trough level) составляла 150-300 нг/мл (иммуноферментный метод или радиоиммунный метод с моноклональными антителами). Уровень циклоспорина А мониторируется в первый раз через 4-7 дней после начала его приема. Модификация дозы в первые две недели проводится, только если уровень CsA существенно превышает границу «терапевтического» интервала. При недостижении минимального терапевтического уровня, коррекция дозировки CsA проводится только при концентрациях < 50 нг/мл, учитывая феномен постепенного улучшения всасывания препарата,. Если концентрация остается низкой по истечении двух недель, увеличение дозировки проводится, учитывая линейную зависимость между дозой и концентрацией (т.е. например, при желаемом повышении концентрации в 2 раза, необходимо удвоить дозу). Если Циклоспорин А назначается совместно с препаратами ингибирующими его инактивацию (итраконазол, вориконазол, позаконазол, эритромицин и т.д.) следует ожидать более быстрого установления терапевтических концентрации и большей вероятности их превышения. Мониторинг у таких больных должен проводиться чаще.

Минимальный курс лечения полной дозой Циклоспорина А - 18 месяцев, при условии того, что от достижения плато гематологического ответа (полного или парциального) прошло не менее 12 месяцев. Снижение дозы Циклоспорина А проводится каждые 2 недели по 5% от дозы на момент начала снижения. Т.е. минимальная длительность снижения циклоспорина А составляет 40 недель, а минимальная длительность полного курса лечения – 118 недель. При ухудшении гематологических показателей доза циклоспорина вновь повышается до достижения вышеуказанного терапевтического уровня препарата.

Коррекция дозы циклоспорина А:

При повышении в б/х анализе показателей креатинина и/или мочевины выше возрастной нормы, прием циклоспорина прекращается и возобновляется после нормализации показателей в дозе 50% от дозы, предшествовавшей отмене. В дальнейшем при нормальной «почечной» толерантности доза препарата может быть осторожно повышена.. **При невозможности добиться «терапевтической» концентрации при дозах циклоспорина А более 8 мг/кг в сутки необходимо провести исследование концентрации циклоспорина А через 2 часа после приема (C_2), что позволяет дифференцировать сниженное всасывание от повышенного клиренса. При низкой C_2 (<500 нг/мл) доза циклоспорина повышается. При нормальной C_2 (600-800 нг/мл) и низкой C_{trough} суточная доза циклоспорина разбивается на 3 приема.**

При назначении ингибиторов цитохрома р450 модификация дозы осуществляется следующим образом:

Концентрация [CsA]	Креатинин	доза [CsA]
--------------------	-----------	------------

100-200 нг/мл	N + не более, чем в два раза выше базального	Не меняется
100-200 нг/мл	N + два и более больше базального или предшествующие эпизоды отмены Cs из-за почечной токсичности	Уменьшается вдвое
200-300 нг/мл	N	Уменьшается вдвое