

© Ф.Клим, 2007
УДК 616.61-089.843]-08

Ф. Клим

ТАКРОЛИМУС ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ. СООБЩЕНИЕ I

F. Klim

TACROLIMUS IN TRANSPLANTATION OF THE KIDNEY. COMMUNICATION 1

Нефрологический центр Нижней Саксонии, Ганновер-Мюнден, Германия

Ключевые слова: такролимус, почечная недостаточность, трансплантация почки.

Key words: tacrolimus, renal failure, kidney transplantation.

1. ВВЕДЕНИЕ

Такролимус (Програф®) – макролидный иммунодепрессант, широко используемый при трансплантации почки и печени. В настоящее время такролимус также применяется при пересадке сердца, легкого, кишечника, костного мозга и для лечения аутоиммунных расстройств.

Такролимус впервые был изолирован из культуры почвенного микроорганизма *Streptomyces tsukubaensis*, найденного в окрестности города Цукуба (Япония) в 1984 г. [1,2]. В экспериментах *in vitro* такролимус в 100 раз активнее циклоспорина подавлял пролиферацию Т-лимфоцитов [3,4]. В экспериментальных исследованиях на крысах, собаках и приматах такролимус обеспечивал профилактику отторжения трансплантата в дозах в 10–100 раз более низких, чем циклоспорин [5–10].

Первое одобрение для клинического использования с целью профилактики и/или лечения отторжения трансплантата у больных после пересадки почки и печени такролимус получил в 1993 г. в Японии, а через год – в 1994 г. – в Великобритании и США. Многолетняя клиническая практика применения препарата показала, что такролимус обеспечивает надежную профилактику острого отторжения трансплантата, в том числе резистентного к терапии кортикостероидами. Частота, интенсивность, длительность, а также тип острого отторжения тесно связаны с последующим развитием хронического отторжения. Отдаленные результаты клинических исследований указывают на то, что такролимус способен снизить частоту хронического отторжения, а также риск сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основными причинами утраты трансплантата на сроках более 1 года после трансплантации.

Однако применение такролимуса в повседневной практике требует глубокого понимания фарма-

кологических и клинических свойств этого препарата. Поэтому первая часть настоящего обзора сфокусирована на механизме действия, фармакокинетики, лекарственных взаимодействиях, мониторинге терапии и побочных эффектах такролимуса, которые представляют особый интерес для клиницистов.

2. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Отторжение трансплантата является по сути воспалительной реакцией, регулируемой цитокинами, которые вырабатываются в ответ на стимуляцию Т-лимфоцитов-хелперов антигенами донора [11,12]. Контакт антигена с рецептором Т-клетки в сочетании с активацией молекул-костимуляторов запускает каскад внутриклеточных реакций, передающих сигнал с поверхности Т-клетки в ядро, что приводит к транскрипции генов и последующей секреции цитокинов. Одним из наиболее важных цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами, является интерлейкин-2 (ИЛ-2), он непосредственно индуцирует пролиферацию Т-клеток, которая играет ключевую роль в патогенезе острого и хронического отторжения.

Такролимус вмешивается в процесс секреции ИЛ-2 Т-хелперами путем внутриклеточного ингибирования кальциневрина (кальций- и кальмодулин-зависимой протеинфосфатазы), который активируется при повышении внутриклеточной концентрации кальция, вызванной контактом антигена с Т-клеточным рецептором [13]. В доклинических исследованиях было установлено, что такролимус был наиболее эффективен при применении в течение первых часов развития процесса активации Т-лимфоцитов, почти полностью предотвращая их пролиферацию [14,15].

Проникая в Т-лимфоцит, такролимус связывается с цитоплазматическим рецептором – FK506-

связывающим протеином-12 (FKBP-12), который относится к иммунофилинам (циклоспорин связывается с другим иммунофилином – циклофилином) [16]. Комплекс такролимус-FKBP-12 ингибирует кальциневрин [17]. Кальциневрин отвечает за дефосфорилирование цитоплазматической субъединицы протеина, известного как ядерный фактор активированных Т-клеток (NF-AT_c). В результате эта активированная субъединица проникает в ядро и связывается с ядерным компонентом NF-AT (NF-AT_n). Сформированный из 2 субъединиц NF-AT стимулирует транскрипцию гена и последующий синтез ИЛ-2 [18]. В присутствии такролимуса блокируется дефосфорилирование NF-AT_c, и, следовательно, ключевой этап транскрипции гена ИЛ-2.

Несмотря на то, что такролимус и циклоспорин имеют в целом схожий общий механизм действия, между препаратами существует целый ряд различий. Например, такролимус ингибирует миграцию лимфоцитов в трансплантат в ответ на стимуляцию ИЛ-8 [19]. Считается, что это происходит вследствие ингибирования секреции ИЛ-8 клетками воспаления. Интерлейкин-8 играет важную роль при остром отторжении. Имеются данные, что выработка ИЛ-8 может на несколько дней предшествовать эпизоду острого отторжения [20]. Таким образом, такролимус способен уменьшить раннюю инфильтрацию трансплантата лимфоцитами, потенциально ограничивая тяжесть отторжения.

Апоптоз (генетически запрограммированная гибель клеток) иммунных клеток, вероятно, играет важную роль в защите трансплантата от отторжения. Такролимус активирует фосфатазу 1, цАМФ-зависимую протеинкиназу и NO-синтазу, которые вовлечены в процесс дегрануляции и апоптоза лейкоцитов [21,22]. Апоптоз Т-лимфоцитов может стимулироваться анти-CD3-антителами, кортикостероидами и стафилококковым энтеротоксином В. Такролимус усиливает эффект этих веществ [23-25]. Исследования показали, что такролимус обладает более высоким апоптотическим потенциалом по сравнению с циклоспирином, что наряду с другими факторами может объяснять меньшую частоту и тяжесть острого отторжения у больных, лечившихся такролимусом [26,27].

Отмечающееся после трансплантации образование антител против лейкоцитарных антигенов человека (HLA) и других антигенов играет важную роль в патогенезе хронического отторжения [28-31]. Среди пациентов, принимавших такролимус после пересадки сердца, образование антивиментиновых и анти-HLA-антител наблюдалось существенно реже, по сравнению с пациентами, принимавшими циклоспорин [32,33]. Возможно поэтому

частота хронического отторжения почечных трансплантатов, согласно недавно опубликованным результатам 5-летнего наблюдения за пациентами, участвовавшими в европейском многоцентровом исследовании, была существенно ниже при приеме такролимуса, по сравнению с циклоспирином [34].

Такролимус, в отличие от циклоспорина, более эффективно купирует уже развившиеся эпизоды острого отторжения. Оба препарата оказывают сходное влияние на ИЛ-1бета, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12, ИФН-гамма, ФНО-альфа, но различаются по своему действию на ИЛ-10. У всех животных, которые получали такролимус, уровень ИЛ-10 был существенно снижен, тогда как при приеме циклоспорина концентрация ИЛ-10 не менялась и оставалась такой же, как у животных контрольной группы. Интерлейкин-10 способствует хемотаксису Т_c- и NK-клеток, а применение такролимуса уменьшает инфильтрацию трансплантата этими типами клеток [35]. С помощью циклоспорина удавалось в эксперименте купировать уже развившееся отторжение трансплантата только при параллельном применении нейтрализующих анти-ИЛ-10 антител.

Такролимус связывается также с другим иммунофилином, известным как FKBP-52 [36,37]. FKBP-52 образует комплекс с глюкокортикоидным рецептором (ГКР). В присутствии кортикостероидов этот комплекс распадается и ГКР проникает в ядро клетки, где вовлекается в процесс регуляции транскрипции генов цитокинов. Полагают, что механизм действия такролимуса может быть подобен кортикостероидам: связывание такролимуса с FKBP-52 высвобождает ГКР из комплекса и тем самым уменьшает потребность в стероидах («стероид-сберегающий» эффект).

Короткие курсы терапии моноклональными антителами, блокирующими корцепторные сигналы, опосредованные CD4 и CD8, способствуют формированию иммунологической толерантности [38]. В отличие от циклоспорина, комбинация такролимуса с моноклональными антителами вела к более длительной выживаемости трансплантатов (свыше 100 дней) у крыс.

Повышение агрегации тромбоцитов может играть негативную роль в патогенезе васкулопатии аллотрансплантата и атеросклероза. Такролимус обладает антитромботическим эффектом, снижая агрегацию тромбоцитов, в то время как циклоспорин увеличивает агрегацию тромбоцитов [37-41].

ТФР-бета представляет собой многофункциональный цитокин, продуцируемый различными типами клеток. В низких концентрациях ТФР-бета является хемоаттрактантом, а также обладает про-

воспалительным и иммуносупрессивным эффектом, подавляя активацию лимфоцитов. В высоких концентрациях ТФР-бета стимулирует миграцию фибробластов, повышает синтез межклеточного матрикса и ингибирует его деградацию, а также стимулирует пролиферацию клеток, способствуя заживлению ран и развитию фиброза [42–44]. Циклоспорин повышает концентрацию ТФР-бета, тогда как такролимус не влияет на уровень ТФР-бета [42,45–47]. Более того, такролимус, по-видимому, подавляет передачу сигнала через ТФР-бета-рецептор 1-го типа [48]. После перехода с терапии микроэмульсией циклоспорина на такролимус у 10 больных с пересаженным сердцем активность ТФР-бета-рецептора 1-го типа существенно снизилась [49]. Такие опосредованные ТФР-бета негативные изменения, как фиброз и атеросклероз, являются основными компонентами хронической нефропатии трансплантата [45,50,51]. Поэтому различия во влиянии такролимуса и циклоспорина на ТФР-бета имеют важное клиническое значение.

Такролимус, в отличие от циклоспорина, не повышает экспрессию Р-гликопротеина, относящегося к семейству протеинов, отвечающих за транспорт субстратов через биологические мембраны, что позволяет избежать неадекватной иммуносупрессии и тем самым снизить риск отторжения трансплантата [52–55].

3. ФАРМАКОКИНЕТИКА

3.1. Абсорбция

Такролимус – гидрофобное соединение, обладающее плохой всасываемостью из желудочно-кишечного тракта [56–58]. У части больных после приема внутрь такролимус всасывается быстро, тогда как у других абсорбция затягивается, что проявляется в уплощении кривой абсорбции [59]. У детей и взрослых после пересадки печени и почки среднее время достижения пиковой концентрации (t_{max}) такролимуса – 1–2 часа [60,61]. Всасывание такролимуса у детей и взрослых неодинаково. Средние значения максимальной концентрации (C_{max}) у взрослых около 25 нг/мл, а у детей – 30 нг/мл [61]. Биодоступность такролимуса при пероральном приеме варьирует от 19 до 25% [61–64]. В среднем после пересадки почки биодоступность составляет 19–20% [61,63]. Умеренная вариабельность биодоступности обуславливает необходимость индивидуального мониторинга концентрации препарата в крови с целью коррекции дозировки. У больных после пересадки почки наблюдается высокая корреляция ($r=0.89$) между системной экспозицией (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», AUC) и минимальной кон-

центрацией (C_0) такролимуса в цельной крови, что свидетельствует о низкой индивидуальной вариабельности и предсказуемой всасываемости такролимуса в равновесном состоянии при приеме внутрь [61,63]. Таким образом, C_0 является надежным суррогатным маркером системной экспозиции такролимуса.

Прием препарата с пищей влияет на биодоступность такролимуса у больных после пересадки печени [64]. При приеме натощак средние значения AUC и C_{max} составили соответственно 272 ± 139 нг*ч/мл и $25,6 \pm 11,4$ нг/мл. Жирная пища снижает средние показатели AUC и C_{max} до 181 ± 64 нг*ч/мл (на 33%) и $5,9 \pm 2,3$ нг/мл (на 77%) и увеличивает t_{max} в 5 раз (с $1,4 \pm 0,6$ до $6,5 \pm 3,0$ часа) [65]. Поэтому для увеличения абсорбции препарат рекомендуется принимать натощак (не менее, чем за 1 час до или через 2–3 часа после еды). Однако, в проспективном исследовании, сравнивавшем концентрацию такролимуса в крови при приеме натощак и с пищей, было показано, что у стабильных больных после пересадки почки концентрация такролимуса остается практически неизменной независимо от приема пищи [66]. Учитывая, что различия в экспозиции такролимуса между больными, принимающими препарат с пищей и натощак, на 3-й неделе после трансплантации составили только 2%, авторы рекомендовали у стабильных пациентов после пересадки почки переходить на прием препарата с пищей именно в этот период [67].

С увеличением времени после трансплантации наблюдается тенденция к снижению клиренса такролимуса (в среднем с 38,7 л/ч на 3-й неделе до 25,4 л/ч к 12-му месяцу) [67]. Причина этого неясна, однако этот факт подчеркивает необходимость тщательного наблюдения за уровнем такролимуса в крови.

3.2. Распределение

В равновесном состоянии объем распределения такролимуса, оцениваемый по содержанию вещества в плазме крови, превышает 1000 литров [68]. Наибольшее количество такролимуса сосредоточено в тканях, т.к. объем распределения, рассчитанный исходя из содержания такролимуса в цельной крови, составляет около 50 литров [68]. Такролимус прочно связывается с эритроцитами и белками плазмы (альбумин и альфа-1-кислый гликопротеин (>98%)). Соотношение количества такролимуса в цельной крови и плазме составляет 20:1 и зависит от уровня гематокрита и концентрации такролимуса в цельной крови [69,70]. Фармакологически активным компонентом является «свободная фракция» такролимуса в сыворотке крови. Считается, что снижение гематокрита и альбумина

увеличивает долю несвязанного вещества, иммуносупрессивную активность и клиренс такролимуса.

3.3. Метаболизм

На биодоступность такролимуса при «первом прохождении» существенное влияние оказывает активность изофермента кишечного цитохрома P450 (CYP3A4) и эффлюксной системы с участием Р-гликопротеина. Метаболизм ингибиторов кальциневрина в системе кишечного CYP3A4 может достигать 50% [71–73].

Такролимус, попавший в системный кровоток, метаболизируется в печени. Печеночный CYP3A4 – основной фермент, участвующий в метаболизме такролимуса [74]. Известно около 8 метаболитов такролимуса, из которых только один (МII, 31-О-деметилованный такролимус) обладает *in vitro* иммуносупрессивным действием, сходным с исходной субстанцией [75,76]. Экскреция такролимуса в неизменном виде с желчью, мочой и калом составляет менее 1%.

Генетический полиморфизм CYP3A5 обуславливает вариабельность фармакокинетики такролимуса у разных людей. Например, пациенты с генотипом CYP3A5*3/*3 (по сравнению с CYP3A5*1) для достижения целевого уровня в крови нуждаются в меньших дозировках такролимуса [77]. Лекарственные средства, которые повышают активность CYP3A4 (например, кортикостероиды) могут ускорять метаболизм такролимуса, снижая его концентрацию в крови.

Поскольку такролимус метаболизируется в печени, у пациентов с нарушениями функции печени (например, при гепатите С) могут потребоваться меньшие дозировки препарата [78].

Таким образом, генетические особенности кишечного/печеночного CYP3A и Р-гликопротеина, функциональное состояние печени и сопутствующая лекарственная терапия определяют индивидуальные особенности метаболизма такролимуса.

3.4. Клиренс

Такролимус – вещество с низким клиренсом и периодом полувыведения около 40 часов [62]. Поэтому равновесное состояние после коррекции дозы препарата достигается через 2–4 дня. Клиренс такролимуса после пересадки почки выше, чем после пересадки печени и, в свою очередь, выше, чем у здоровых людей [62,63,79]. Этот факт может объясняться гипоальбуминемией, снижением гематокрита (что приводит к увеличению «свободной фракции» такролимуса и повышению клиренса), а также ускорением метаболизма такролимуса на фоне терапии кортикостероидами у больных после трансплантации [80]. У детей клиренс такролимуса

Ингибиторы и индукторы CYP3A4, оказывающие влияние на метаболизм такролимуса

Ингибиторы CYP3A4	Индукторы CYP3A4
Хлорамфеникол [83] Кетоконазол [112] Клотримазол [84] Флюконазол [85] Кларитромицин [86] Циклоспорин [87] Даназол [88] Дилтиазем [89] Эритромицин [90] Амфотерицин В [91]	Фенитоин [92] Рифампицин [90] Гиперикум (зверобой) [93,94] Сиролимус [95] Кортикостероиды [96] Омепразол [97]

с в 1,5–2 раза выше, чем у взрослых, а у детей до 5 лет выше, чем у детей старше 5 лет [61,79,81]. Такролимус, находящийся в системном кровотоке, выводится преимущественно с желчью и лишь в незначительной степени с мочой [68].

3.5. Лекарственные взаимодействия

В разделе 3.3 упоминалось, что метаболизм такролимуса осуществляется в системе цитохрома P450 (CYP3A4), а совместное использование его с веществами, известными как индукторы CYP3A4, может ускорять метаболизм, снижая концентрацию такролимуса в крови [82]. В то же время ингибиторы CYP3A4 подавляют метаболизм такролимуса, увеличивая его концентрацию в крови. В таблице представлены некоторые вещества и лекарственные средства, которые оказывают влияние на метаболизм такролимуса.

Лекарственные взаимодействия между такролимусом, микофенолата мофетилем, сиролимусом, эверолимусом и стероидами играют важную практическую роль и будут описаны отдельно.

3.5.1. Такролимус и стероиды

Взаимодействие между такролимусом и стероидами изучалось Е.М. Duijnhoven и соавт. [96]. Было показано, что отмена стероидов приводит к увеличению системной экспозиции такролимуса. После отмены 10 мг преднизолона экспозиция такролимуса возросла в большей степени (33–36%), чем после отмены 5 мг преднизолона (12–14%). Однако увеличение AUC не сопровождалось изменениями C_{max} и t_{max} , свидетельствуя об отсутствии влияния на процесс абсорбции. Существенная роль Р-гликопротеина в этом явлении также маловероятна. Считается, что причиной увеличения экспозиции такролимуса после отмены стероидов является снижение метаболического клиренса вследствие исчезновения вызванной стероидами индукции CYP3A4.

Увеличение C_0 такролимуса в крови иногда сопровождается ростом концентрации сывороточного креатинина, что по ошибке может быть интер-

претировано как отторжение. Поэтому всем пациентам в течение 1-2 недель после отмены стероидов необходим мониторинг уровня такролимуса в крови. В случае значительного увеличения C_0 дозу препарата следует снизить.

3.5.2. Такролимус и микофенолата мофетил (ММФ)

Различий во всасывании и экспозиции (AUC) такролимуса между группами пациентов, которые получали такролимус, такролимус в сочетании с ММФ в дозе 1 г/сут или такролимус с ММФ в дозе 2 г/сут, не отмечалось [60]. Микофеноловая кислота (МФК) и/или ее глюкуронид не оказывают существенного влияния на связывание такролимуса с белками плазмы [98]. Поэтому при приеме препарата с ММФ для достижения целевого уровня такролимуса в крови коррекция дозы не требуется. Средние AUC МФК при приеме ММФ в дозе 1 г/сут и 2 г/сут составили соответственно 25 мкг*ч/мл и 40 мкг*ч/мл, причем эти значения увеличились на 20-30% к 3-му месяцу после трансплантации. Индивидуальные показатели AUC МФК среди больных, получавших 1 г и 2 г ММФ в сутки, существенно перекрывались, указывая на то, что доза ММФ 1 г/сут в сочетании с такролимусом обеспечивает адекватную системную экспозицию МФК. Более того, увеличение AUC к 3-му месяцу после пересадки говорит о необходимости снижения дозы ММФ для поддержания приемлемой системной экспозиции МФК. Таким образом, при назначении ММФ с такролимусом для достижения системной экспозиции МФК, эквивалентной той, что наблюдается при применении циклоспорина с ММФ, в первые 2 недели после трансплантации ММФ рекомендуется использовать в дозе 2 г/сут, а в дальнейшем снизить дозу до 1 г/сут. [99].

3.5.3. Такролимус и сиролимус

Лекарственное взаимодействие между такролимусом и сиролимусом изучалось у стабильных больных после пересадки почки. Сиролимус назначался в суточной дозе 1, 2 или 5 мг [95]. Через 2 недели определялось влияние сиролимуса на AUC такролимуса. Было показано, что сиролимус в дозе 1 мг/сут практически не оказывает влияния на AUC такролимуса, а в дозе 2 мг/сут и 5 мг/сут существенно снижает среднее значение AUC (с 207 нг*ч/мл до 152 нг*ч/мл; $p < 0,05$) [95].

В другом исследовании сиролимус в дозах 0,5, 1 и 2 мг/сут назначался больным сразу после первичной трансплантации почки. Уменьшение AUC такролимуса наблюдалось при приеме любой из доз сиролимуса по сравнению с контрольной группой, не принимавшей сиролимус. При этом прослеживалась тенденция к снижению экспозиции такро-

лимуса с увеличением дозы сиролимуса [100]. Таким образом, при совместном назначении такролимуса и сиролимуса (особенно в дозе от 2 до 5 мг/сут) следует уделять особое внимание поддержанию адекватной терапевтической концентрации (C_0) такролимуса в крови. При этом, возможно, потребуется увеличение дозы такролимуса.

В представленных выше исследованиях плазменные уровни сиролимуса, назначаемого в дозе 1 и 2 мг/сут, были сравнимы с теми, что наблюдаются у больных, принимающих сиролимус без ингибиторов кальциневрина. Это указывает на отсутствие влияния такролимуса на фармакокинетику сиролимуса.

В исследовании M. Schubert и соавт. у детей после пересадки печени или тонкой кишки, получавших такролимус и сиролимус, различий в AUC сиролимуса на 12 (8–14) и 34 (21–87) дни после трансплантации не отмечалось, но период полувыведения сиролимуса существенно увеличился (с $11,2 \pm 1,0$ до $20,1 \pm 3,1$ часов; $p = 0,02$) [101]. При совокупном анализе групп после начала приема сиролимуса период полувыведения такролимуса не изменился ($11,6 \pm 3,9$ и $14,0 \pm 10,4$ часов, $p = 0,52$), но у детей после комбинированной пересадки печени и тонкой кишки соотношение AUC/доза/площадь поверхности тела существенно снизилось (с $90,9 \pm 55,3$ до $48,8 \pm 27,3$). A.D. Schachter и соавт. также сообщили о том, что концентрация сиролимуса при его использовании в сочетании с ингибиторами кальциневрина у детей после пересадки почки может повышаться. Более того, индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров сиролимуса также высока вне зависимости от сопутствующей терапии ингибиторами кальциневрина [102].

Учитывая имеющуюся информацию при использовании такролимуса в сочетании с сиролимусом, особенно у детей, во избежание побочных эффектов и для оптимизации терапии необходимо проводить тщательный мониторинг концентрации как такролимуса, так и сиролимуса.

3.5.4. Такролимус и эверолимус

Известно, что циклоспорин увеличивает концентрацию эверолимуса в крови в 2,7 раза [103]. В работе J.M. Kovarik и соавт. [104,105] больные получали такролимус в дозе $3,1 \pm 2,6$ мг 2 раза в день. При этом C_0 такролимуса в крови составлял $7,9 \pm 3,9$ нг/мл, а AUC 132 ± 56 нг*ч/мл. Добавление эверолимуса 1,5 мг 2 раза в сутки (C_0 эверолимуса – $3,3 \pm 1,2$ нг/мл, AUC 58 ± 20 нг*ч/мл) в 1-й период (первые 10 дней) не повлияло на экспозицию такролимуса: C_0 $8,4 \pm 4,0$ нг/мл, AUC 134 ± 70 нг*ч/мл. После снижения дозы такролимуса в среднем в 2

раза (с $3,1 \pm 2,6$ мг до $1,5 \pm 1,3$ мг) во 2-м периоде (11-й день – 3 месяца) значимых изменений контрольного уровня эверолимуса не наблюдалось (C_0 $3,0 \pm 1,1$ нг/мл, AUC 49 ± 10 нг*ч/мл). Таким образом, уменьшение экспозиции такролимуса во 2-й период ассоциируется с минимальным (13%) уменьшением экспозиции эверолимуса.

Похожие результаты были получены другими авторами [106]. Больным после первичной трансплантации почки назначался эверолимус (3-12 нг/мл) в сочетании с такролимусом в низких (группа А: первые 3 месяца: 4-7 нг/мл, 4-6 месяц: 3-6 нг/мл; $n=9$) или высоких дозах (группа В: первые 3 месяца: 8-11 нг/мл, 4-6 месяцев: 7-10 нг/мл; $n=6$) в течение 6 месяцев. AUC как эверолимуса (1-й месяц: $28,85$ нг*ч/мл, 3-й месяц: $36,97$ нг*ч/мл, 6-й месяц: $36,50$ нг*ч/мл), так и такролимуса (1-й месяц: $60,23$ нг*ч/мл, 3-й месяц: $60,61$ нг*ч/мл, 6-й месяц: $58,43$ нг*ч/мл) существенно не менялись. Признаков аккумуляции, а также изменений t_{max} и C_{max} эверолимуса не отмечалось. Максимальная разница AUC такролимуса между группами (А: $50,44$ нг*ч/мл, В: $69,08$ нг*ч/мл) наблюдалась через 6 месяцев. Однако низкая экспозиция такролимуса не ассоциировалась со снижением AUC эверолимуса (А: $40,43$ нг*ч/мл, В: $31,27$ нг*ч/мл). Проведенный корреляционный анализ AUC ($r^2=0,0071$) подтвердил отсутствие взаимодействия между этими препаратами.

Таким образом, влияние такролимуса (в отличие от циклоспорина) на фармакокинетику эверолимуса минимально. Поэтому для достижения аналогичной концентрации эверолимуса в крови начальные дозы эверолимуса при комбинации с такролимусом должны быть выше тех, что обычно используются в комбинации с циклоспорином.

4. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ

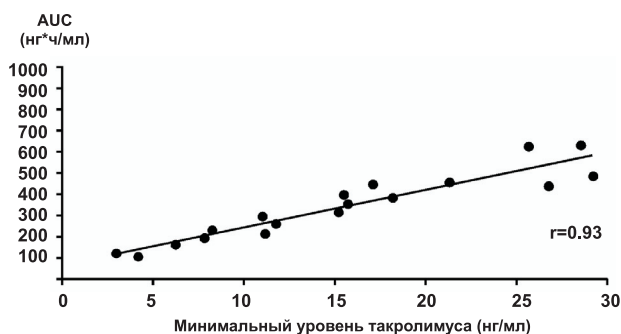
Благодаря высокой корреляции между AUC и C_0 ($r=0,89$) минимальная концентрация такролимуса в цельной крови является суррогатным маркером системной экспозиции такролимуса. Описаны также механизмы высокой индивидуальной вариабельности биодоступности такролимуса при оральном приеме. Поэтому дозирование препарата у каждого конкретного больного должно основываться на тщательном терапевтическом мониторинге уровня такролимуса в крови [107].

В подавляющем большинстве случаев для успешной терапии C_0 такролимуса в цельной крови не должна превышать 20 нг/мл. Общепринятый целевой уровень такролимуса в крови в ранний посттрансплантационный период – 10-20 нг/мл [108,109].

При поддерживающей терапии дозу препарата обычно снижают, основываясь на клинической оценке эффективности и переносимости иммуносупрессии. Терапевтический уровень такролимуса в крови следует при этом поддерживать в диапазоне от 5 до 10 нг/мл, причем в зависимости от конкретного клинического случая и применяемой схемы иммуносупрессии иногда возможно ведение больных и на более низкой концентрации (3-6 нг/мл) [106,110,111]. Важно отметить, что возможность использования таких низких доз связана со снижением риска отторжения вследствие комбинации такролимуса с другими современными иммунодепрессантами (ММФ, сиролимус, эверолимус).

В настоящее время референтным методом количественного определения уровня такролимуса в крови является высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией (HPLC-MS/MS) [113,114]. Одним из наиболее часто используемых методов для рутинного терапевтического мониторинга такролимуса был иммуноферментный анализ с микрочастицами (MEIA, Abbot Laboratories, Abbott Park, IL, USA), введенный в практику в 1991 г. [115]. Однако MEIA и другие методы определения концентрации такролимуса в крови, основанные на иммуноферментном анализе (ИФА), например, ELISA, отличаются относительно низкой специфичностью и перекрестно реагируют с метаболитами, что может вести как к недооценке [116,117], так и к переоценке [118,119] концентрации исходного препарата. Оригинальный метод MEIA I обладает недостаточной чувствительностью для определения концентраций такролимуса в крови менее 5 нг/мл. Поэтому был создан метод MEIA II для анализатора IMx® (Abbott Diagnostics), который позволяет определять концентрации такролимуса до нижнего предела 2 нг/мл. MEIA II широко используется в настоящее время для рутинного мониторинга уровня такролимуса и дает результаты, сопоставимые с HPLC-MS/MS [120,121].

Два других метода для рутинного терапевтического мониторинга такролимуса – Pro-Trac™ II Tacrolimus EIA (Diasorin Ltd) и EMIT® 2000 Tacrolimus assay (Dade Behring) – отличаются друг от друга чувствительностью, продолжительностью анализа и автоматизацией процесса. Pro-Trac™ II Tacrolimus EIA проводится вручную и занимает 3-4 часа, но является наиболее чувствительным (0,2 нг/мл). MEIA II и EMIT® 2000 частично автоматизированы, занимают меньше 1 часа, но менее чувствительны (1,2-1,5 нг/мл) [114]. Так как методы, основанные на ИФА, недооценивают (или



Корреляционная зависимость между минимальным уровнем (C_0) такролимуса и AUC.

переоценивают) минимальный уровень такролимуса на 10–25% [116–119], некоторые авторы для рутинного мониторинга предлагают использовать HPLC-MS/MS [122–124], а также установить терапевтический диапазон концентраций такролимуса на основании результатов HPLC-MS/MS, а не экстраполировать данные исследований, применявших ИФА [125].

Терапевтический мониторинг такролимуса особенно важен в ранний посттрансплантационный период. Минимальная концентрация такролимуса в цельной крови (C_0) измеряется через 12 часов после перорального приема препарата, непосредственно перед приемом следующей дозы. C_0 является надежным маркером системной экспозиции препарата благодаря высокой корреляции между C_0 и AUC (рисунок) [126]. Частота, с которой проводится мониторинг, определяется клинической необходимостью. Так как такролимус – это препарат с низким клиренсом, то изменение его концентрации в крови может наблюдаться не сразу, а лишь через 2–4 дня после коррекции дозы. В ранний посттрансплантационный период мониторинг необходимо проводить не реже двух раз в неделю, а при поддерживающей терапии – периодически. Концентрация такролимуса в крови должна также контролироваться при коррекции дозировки, изменении режима иммуносупрессии, применении препаратов, влияющих на метаболизм и фармакокинетику такролимуса. В случае перехода с циклоспорина на терапию такролимусом также требуется тщательный терапевтический мониторинг такролимуса.

5. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Перечень осложнений, ассоциированных с иммуносупрессивной терапией, довольно велик. Дисфункция почки, нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гастроинтестинальные расстройства, инфекции, злокачественные новообразования, лимфопролиферативные заболевания, неврологические нарушения, остеопороз, гирсутизм, гиперплазия десен – вот лишь

неполный список осложнений иммуносупрессии. Косметические осложнения (гирсутизм, гиперплазия десен) не являются фатальными, но оказывают значительное влияние на «качество жизни» больных.

В ранних исследованиях использовались высокие дозы такролимуса, что повышало риск осложнений. Например, в европейском многоцентровом исследовании побочные явления привели к отмене такролимуса в 16,5% (50/303) случаев, тогда как циклоспорин был отменен только у 2,8% (4/145) пациентов ($p < 0,001$) [130]. Несмотря на первоначальное использование высоких доз и высоких концентраций в крови, преимущества такролимуса перед циклоспорином все же сохранялись: акне, гиперплазия десен, и особенно гирсутизм фактически не наблюдались у больных на терапии такролимусом [130–132]. Несмотря на высокие дозы такролимуса, у этих пациентов отмечалась тенденция к более низкому уровню холестерина ($p = 0,03$) и артериального давления, по сравнению с больными, получавшими циклоспорин [131].

В настоящее время, когда используются более низкие дозы и более низкие терапевтические концентрации такролимуса в крови, частота побочных эффектов снизилась.

5.1. Дисфункция почки

На функцию почки после трансплантации оказывает влияние множество факторов, как иммунологических, так и неиммунологических. Поэтому определить истинную причину дисфункции почки в клинике довольно сложно, а в ряде случаев она носит комплексный характер.

Влияние такролимуса на функцию почки обусловлено изменениями метаболизма простагландинов и перекисного окисления липидов клеточных мембран [133], а также увеличением секреции эндотелинов [134]. Непосредственными причинами дисфункции почки считаются вазоконстрикция почечных артериол и прямой антипролиферативный эффект на клетки эпителия проксимальных канальцев [135]. В результате вазоконстрикции уменьшаются почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и нарастает уровень сывороточного креатинина [136,137]. Клинические проявления и морфологические признаки нефротоксичности такролимуса аналогичны описанным ранее у больных, получающих циклоспорин [138]. Один из классических признаков нефротоксичности ингибиторов кальциневрина – артериоларный гиалиноз [135]. Однако в клинической практике после пересадки почки сложно отличить лекарственную токсичность от реакции отторжения. Согласно клиническим исследованиям, вероятность развития не-

фротоксических эффектов в целом сходна при терапии циклоспорином или такролимусом [138].

Острая почечная недостаточность, вызванная ингибиторами кальциневрина, обычно обратима после снижения дозы или временной отмены препарата [138,139]. При отсутствии надлежащего лечения процесс может стать необратимым и привести к терминальной почечной недостаточности [136,141].

В европейском многоцентровом исследовании, [130] в котором использовались высокие дозы такролимуса, повышенный уровень креатинина среди больных, получавших такролимус, отмечался чаще (35%), чем у больных на циклоспорине (27%; $p < 0,01$), однако медиана уровня сывороточного креатинина между группами существенно не отличалась. Частота канальцевого некроза (20,8% и 16,6%) и токсической нефропатии (10,2% и 4,8%) также существенно не различались между группами пациентов, получавших такролимус и циклоспорин [142]. Потребность в диализе (44,9% и 42,1%) и продолжительность диализа после трансплантации (13,7 и 21,9 дней) у больных обеих групп были практически одинаковы. Средний уровень сывороточного креатинина через 4 года после трансплантации среди больных, получавших такролимус, составил 174,8 мкмоль/л, а среди больных, получавших циклоспорин, – 196,7 мкмоль/л [143]. В американском многоцентровом исследовании повышенный сывороточный креатинин после пересадки почки наблюдался у 45,4% (93/205) больных, получавших такролимус, и у 41,5% (86/207) пациентов, принимавших циклоспорин (средний уровень составлял 146,7 мкмоль/л и 145,0 мкмоль/л) [131,144]. Отдаленные результаты были сходны с европейским исследованием: через 5 лет наблюдения средний уровень сывороточного креатинина оказался существенно ниже в группе больных, получавших такролимус (1,4 мг/дл), по сравнению с больными, получавшими циклоспорин (1,7 мг/дл; $p < 0,0014$).

В другом европейском многоцентровом исследовании, сравнивавшем такролимус с микроэмульсией циклоспорина [26,145], уровень сывороточного креатинина в группах лечения такролимусом и микроэмульсионным циклоспорином через 6 месяцев [26] составил соответственно $139 \pm 50,2$ мкмоль/л и $147 \pm 86,5$ мкмоль/л, а через 2 года – 135 мкмоль/л и 161 мкмоль/л ($p < 0,05$) [146].

Аналогичные результаты в отношении СКФ были получены в европейском многоцентровом педиатрическом исследовании [147] и в исследовании в университетском госпитале Уэльса (Кардифф, Великобритания): СКФ была существенно выше

среди больных, принимавших такролимус (62 мл/мин), чем в группе принимавших циклоспорин (43 мл/мин; $p = 0,017$) [148]. На протяжении 6 лет наблюдения после исследования в Кардиффе у больных, получавших такролимус, тенденции к снижению СКФ, как это наблюдалось при приеме циклоспорина, не отмечалось. Этот факт может объясняться более низкой частотой хронического отторжения у больных, принимавших такролимус [148]. Не наблюдалось также различий в функции почек между группами больных, принимавших такролимус изолированно, в сочетании с ММФ или сиролимусом [149-151].

По нашему опыту, после успешной терапии отторжения такролимусом может быть достигнута стабильная долговременная функция почечного трансплантата [152,153] и не было признаков хронической нефротоксичности, которые были описаны ранее у больных после пересадки печени [154].

Существуют описания клинических случаев, в которых отмечалось развитие гемолитически-уремического синдрома (ГУС) на фоне терапии такролимусом [155,156]. В то же время в других работах сообщается об успешном лечении ГУС после перехода с терапии циклоспорином на такролимус [157,158].

5.2. Нарушения углеводного обмена

Нарушения метаболизма глюкозы связаны со снижением секреции инсулина и/или с увеличением инсулинорезистентности. В 1964 г. T.E. Starzl впервые сообщил о таких нарушениях, вызванных приемом кортикостероидов [159].

Согласно опубликованным данным, частота посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) на фоне терапии ингибиторами кальциневрина варьирует в широком диапазоне (5–36%) [22,160–167]. Это, возможно, объясняется неоднозначным толкованием термина ПТСД разными авторами. Например, диагноз ПТСД одними исследователями устанавливался на основании уровня глюкозы натощак $> 6,7$ ммоль/л [168], а другими – при потребности в инсулинотерапии на протяжении не менее 30 дней после трансплантации [169]. Более того, немало больных имеют латентный сахарный диабет еще до трансплантации [170–172].

Впервые возникший инсулинозависимый сахарный диабет (определяемый как необходимость в инсулинотерапии в течение > 30 дней у больных, не получавших ранее инсулин) в европейском многоцентровом исследовании, в котором применялись высокие дозы такролимуса, был диагностирован у 8,3% больных, получавших такролимус, и у 2,2% больных, лечившихся циклоспорином [130]. Однако во многих случаях потребность в инсулине но-

сила временный характер и через 12 мес. число нуждающихся в инсулине пациентов при терапии такролимусом снизилось до 5,5%, по сравнению с 2,2% в группе, получавшей циклоспорин ($p=0,189$). В течение последующих 4 лет наблюдения новых случаев ПТСД в обеих группах не было [34,143]. Последующий мультивариантный анализ показал, что факторами риска развития ПТСД являются увеличение концентрации такролимуса в крови [130] и высокие дозы кортикостероидов [131].

В американском многоцентровом исследовании больные после пересадки почки получали ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды и азатиоприн. Частота ПТСД составила 23,8% (19,9% среди пациентов, получавших такролимус, и 4,0% – циклоспорин; $p<0,01$) [131]. В последующие 4 года наблюдения было зарегистрировано лишь 5 новых случаев сахарного диабета: 4 (2,6%) при приеме такролимуса и 1 (0,7%) – циклоспорина [146]. Частота обратного развития инсулиновой зависимости при приеме такролимуса через 5 лет наблюдения составила 41,2%. Таким образом, истинная инсулиновая зависимость при использовании такролимуса наблюдается лишь у ограниченного числа больных.

Европейские многоцентровые сравнительные исследования после пересадки почки у взрослых и детей показали, что частота ПТСД существенно не различается у пациентов, принимающих такролимус и микроэмульсионный циклоспорин [26,145,173]. Согласно данным, опубликованным R. Margreiter и соавт., общая частота сахарного диабета через 6 месяцев приема такролимуса (287 пациентов) и микроэмульсионного циклоспорина (273 пациента) составила соответственно 8,0% и 3,7% ($p=0,032$) [26]. Однако после исключения больных с предшествующим трансплантации сахарным диабетом доли больных с ПТСД (необходимость инсулинотерапии >30 дней) статистически не различались между группами (4,5% и 2,0%; $p=0,105$) [26]. Через 24 мес. после трансплантации 20 (8,5%) больных, принимавших такролимус, и 17 (7,8%) больных, получавших циклоспорин, находились на инсулинотерапии, а соответственно 2,5% и 2,3% – на терапии пероральными противодиабетическими препаратами. В течение 24 мес. наблюдения новые случаи ПТСД были диагностированы у 8 (3,6%) больных при использовании такролимуса и у 4 (1,9%) больных при терапии циклоспорином (различия статистически недостоверны) [173]. В многоцентровом сравнительном исследовании такролимуса (100 пациентов) и микроэмульсионного циклоспорина (93 пациента) у детей ПТСД был отмечен у 3 (3,0%) больных, принимавших такро-

лимус, и у 2 (2,2%) больных, лечившихся циклоспорином [173].

Различия в частоте нарушений углеводного обмена между такролимусом и циклоспорином зависят от времени, прошедшего после трансплантации. J.P. Van Hooff и соавт. [175] показали, что единственным статистически достоверным ($p<0,05$) различием между группами, принимавшими такролимус и циклоспорин, были изменения секреторной активности поджелудочной железы через 3 недели после трансплантации. Прирост секреции С-пептида на фоне приема такролимуса, по сравнению с циклоспорином, был ниже на 57%, а секреции инсулина – на 48%. С 3-й недели по 6-й месяц в обеих группах наблюдалась лишь тенденция к увеличению секреторной активности поджелудочной железы, несмотря на повышенные уровни глюкозы натощак. Через 6 месяцев статистически достоверных различий между циклоспорином и такролимусом не было.

Существуют убедительные данные, показывающие, что ранняя отмена стероидов при использовании схем иммуносупрессии, включающих такролимус, существенно снижает частоту ПТСД. В исследовании THOMAS первично диагностированный инсулинзависимый сахарный диабет встречался реже при отмене стероидов (3,2%), по сравнению с отменой ММФ (5,3%) или продолжением трехкомпонентной терапии (такролимус+ММФ+стероиды; 5,1%) [176]. Через 3 года частота ПТСД составила 4,5% при трехкомпонентной иммуносупрессии, 2,8% среди пациентов, которым были отменены стероиды, и 5,2% в группе пациентов после отмены ММФ [177].

В исследовании CARMEN, сравнивавшем две схемы иммуносупрессии (такролимус+ММФ+даклизумаб и такролимус+ММФ+стероиды), частота ПТСД была существенно ниже среди больных, не получавших стероиды (0,4% и 5,4% соответственно; $p=0,003$) [178].

Таким образом, результаты исследований, проведенных в течение последнего десятилетия, указывают на уменьшение частоты ПТСД с 20% в начале 1990-х годов до 0-5% в настоящее время. Особенно отказ от использования слишком высоких доз такролимуса и кортикостероидов привели к снижению риска развития ПТСД, не приводя при этом к уменьшению эффективности иммуносупрессии.

5.3. Сердечно-сосудистые заболевания

По данным американского почечного регистра USRDS сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной летальности после трансплантации почки. Кроме того, смерть с функционирующим трансплантатом и хроническое от-

торжение – это основные причины утраты трансплантатов на сроках более 1 года после пересадки (данные UNOS).

Общепринятыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний являются артериальная гипертензия и гиперлипидемия. В свою очередь, риск развития гипертензии и гиперлипидемии у больных после трансплантации почки зависит от индекса массы тела, генетической предрасположенности, первичного заболевания почек, приведшего к ХПН, наличия хронической дисфункции трансплантата, а также используемой терапии (например, кортикостероиды, некоторые иммунодепрессанты).

В ранних многоцентровых исследованиях, сравнивающих такролимус и циклоспорин, существенных различий в частоте артериальной гипертензии не было [130,131]. Общая частота сердечно-сосудистых осложнений в европейском исследовании при приеме такролимуса и циклоспорина составила соответственно 29,4% и 26,9% (различия статистически недостоверны). Приступы стенокардии в раннем послеоперационном периоде чаще наблюдались среди больных, принимавших такролимус, а аритмии – на фоне терапии циклоспорином. Частота инфаркта миокарда была сравнима между группами [130].

Однако согласно пилотным исследованиям необходимость в антигипертензивной терапии при приеме такролимуса, по сравнению с циклоспорином, была ниже [179,180]. В американском многоцентровом исследовании к концу первого года после пересадки у 39,3% больных, принимавших такролимус, и у 28,4% пациентов, получавших циклоспорин, не требовалась антигипертензивная терапия ($p=0,04$) [181]. Указанные различия сохранялись как через 2 года (28,2% и 15,5%; $p=0,007$) [181], так и спустя 5 лет (19,1% и 8,7%; $p=0,047$) после трансплантации [144].

В проспективном исследовании, сравнивавшем результаты суточного мониторинга артериального давления и необходимость в антигипертензивной терапии на фоне лечения такролимусом и циклоспорином, нами было отмечено, что лишь 13% больных, принимавших такролимус, требовали назначения антигипертензивных препаратов, в отличие от 70% пациентов, лечившихся циклоспорином ($p<0,01$) [182]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* отмечалось меньшее влияние такролимуса на функцию эндотелия периферических сосудов и выработку сосудосуживающих субстанций по сравнению с циклоспорином, что может объяснять более выраженную тенденцию к артериальной гипертензии при использовании циклоспорина [183].

В американском исследовании через 12 месяцев после трансплантации процент больных с гиперлипидемией на фоне приема такролимуса и циклоспорина составил соответственно 30,7% и 38,2%; гиперхолестеринемия отмечалась у 7,8% и 14,5% пациентов ($p=0,031$) [131]. Статистически достоверные различия в липидном профиле все еще сохранялись через 3 года после пересадки [184]. Через 5 лет после трансплантации лишь у 20% больных на такролимусе, по сравнению с 58,8% пациентов на циклоспорине, требовалась гиполипидемическая терапия ($p<0,001$) [144]. Терапия такролимусом ассоциировалась со значительно более низким уровнем холестерина (5,7 ммоль/л), по сравнению с циклоспорином (6,22 ммоль/л), и меньшей потребностью в гиполипидемических препаратах ($p<0,05$) [185].

В другом европейском многоцентровом исследовании, сравнивавшем такролимус с микроэмульсионным циклоспорином, через 6 месяцев после пересадки почки при приеме такролимуса артериальная гипертензия (15,7%) и гиперхолестеринемия (4,2%) также наблюдались реже ($p=0,03$), чем на фоне терапии микроэмульсионным циклоспорином (соответственно 23,2% и 8,9%) [26]. Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включающих артериальную гипертензию, впервые выявленный инсулинозависимый сахарный диабет и гиперхолестеринемия, через 3 месяца после трансплантации показал, что 10-летний риск ишемической болезни сердца при использовании такролимуса достоверно ниже, по сравнению с циклоспорином (10% и 13%; $p<0,05$) [186]. Результаты исследования в Кардиффе [148] и европейского многоцентрового педиатрического исследования [173] также свидетельствуют о преимуществе такролимуса перед циклоспорином с точки зрения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании THOMAS ранняя отмена стероидов в схемах, основанных на такролимусе, сопровождалась снижением уровня липидов в крови [187].

В недавнем проспективном многоцентровом исследовании [188] после перевода трансплантированных больных с циклоспорина на такролимус отмечалось уменьшение выраженности или исчезновение побочных эффектов циклоспорина. В частности, средний уровень холестерина снизился с 255 до 218 мг/дл, среднее систолическое артериальное давление – со 152,9 мм рт.ст. до 137,5 мм рт.ст., а среднее диастолическое давление – с 90,7 до 85,8 мм рт.ст.

Результаты исследований, сравнивавших такролимус и микроэмульсионный циклоспорин в комбинации с ММФ, [189] АТГ, [190] или сиролимусом,

сом, [191] также подтверждают благоприятное влияние такролимуса на липидный профиль.

Гипертрофия миокарда желудочков и межжелудочковой перегородки, описываемая как кардиомиопатия, изредка встречается на фоне терапии такролимусом [192]. В частности, было описано 5 таких случаев у детей младше 5 лет, у которых концентрация такролимуса в крови достигала 40 нг/мл, т.е. была значительно выше максимально рекомендованной. В большинстве случаев после замены такролимуса на циклоспорин гипертрофия по крайней мере частично регрессировала [192]. Вероятно, этиология данного состояния носит многофакторный характер. Прямая причинно-следственная связь такролимуса с развитием кардиомиопатии не установлена.

Таким образом, схемы иммуносупрессии, включающие такролимус, отличаются от режимов иммуносупрессии, основу которых составляет циклоспорин, более благоприятным кардиоваскулярным профилем.

5.4. Неврологические нарушения

Неврологические расстройства при использовании ингибиторов кальциневрина могут носить умеренный (бессонница, головная боль, парестезии) или тяжелый (нарушение сознания, психоз, судороги, кома, афазия) характер. Чаще всего неврологические нарушения незначительны, обычно не сказываются на повседневной активности больных, чаще встречаются сразу после трансплантации и со временем имеют тенденцию к регрессии [193].

В европейском многоцентровом исследовании тремор чаще наблюдался при приеме такролимуса, по сравнению с циклоспорином (34,7% и 11,7%; $p < 0,001$), но в дальнейшем исчезал после уменьшения дозы. Бессонница (23,8% и 26,2%) и головная боль (20,5% и 13,8%) встречались одинаково часто в обеих группах [130]. Тяжелых неврологических осложнений за 5 лет наблюдения не отмечалось [34,143].

Такие же результаты были получены в американском многоцентровом исследовании [131], в котором частота тремора на фоне терапии такролимусом (54,1%) была значительно выше, чем при терапии циклоспорином (33,8%; $p < 0,001$). Однако потребность в лечении этого осложнения и снижении дозы ингибиторов кальциневрина была одинакова в обеих группах. Неврологические осложнения обычно регрессировали после снижения дозы такролимуса. Аналогичные результаты были получены в европейских сравнительных исследованиях такролимуса с микроэмульсионным циклоспорином у взрослых [26] и детей [173].

В нашем исследовании после конверсии иммуносупрессии с циклоспорина на такролимус неврологические осложнения наблюдались у 4 больных и полностью исчезли после снижения дозы такролимуса [152].

Последние исследования не выявили различий в частоте неврологических осложнений (тремор, головная боль, бессонница) между режимами иммуносупрессии, включающими такролимус в комбинации с азатиоприном, ММФ или сиролимусом, а также при использовании индукционной терапии АТГ [149–151,190]. Однако в американском многоцентровом исследовании парестезии наблюдались существенно реже на фоне терапии такролимусом в комбинации с ММФ 1 г/сут (8,5%), по сравнению со схемой такролимус+азатиоприн (16,9%) и такролимус+ММФ 2г/сут (25,9%) [150].

5.5. Осложнения со стороны пищеварительной системы

В европейском многоцентровом исследовании диарея встречалась гораздо чаще на фоне терапии такролимусом, тогда как существенных различий в частоте тошноты, рвоты, запоров, диспепсии не было [130]. В американском многоцентровом исследовании частота диареи и тошноты между группами больных, получавших такролимус и циклоспорин, была одинакова (такролимус 43,9% и 37,6%; циклоспорин 40,6% и 36,2% соответственно) [131]. Такие осложнения как мальабсорбция, гипотрофия мышц, снижение веса, гепатотоксичность изредка наблюдались у больных после пересадки печени. Снижение дозы или отмена такролимуса сопровождалась улучшением состояния больных и восстановлением функции печени [195,196]. В европейском многоцентровом сравнительном исследовании такролимуса с микроэмульсионным циклоспорином частота гастритов была выше среди больных, получавших такролимус (3,1%), по сравнению с циклоспорином (0,4%; $p = 0,021$), а частота желудочно-кишечных кровотечений реже при использовании такролимуса (0,3% и 2,6%; $p = 0,033$) [26].

Сочетание такролимуса с ММФ ассоциируется с более высоким риском диареи, причем чем выше дозы ММФ, тем чаще диарея [149,150]. Поэтому у больных, получающих такролимус, рекомендуется в отдаленные сроки после пересадки почки использовать ММФ в дозе не более 1 г/сут. В тех случаях, когда предполагается, что гастроинтестинальные осложнения связаны с ММФ, может быть полезным определение индивидуальных фармакокинетических параметров ММФ (AUC; концентрации ММФ в следующие моменты времени: 0 мин., 75 мин., 240 мин.).

5.6. Инфекционные осложнения

Инфекции – наиболее частое осложнение из тех, что наблюдались в европейском многоцентровом исследовании [130]. Общая частота инфекций на фоне лечения такролимусом (75,6%) и циклоспорином (75,2%) была одинаковой. Существенных различий в частоте инфекций, вызванных цитомегаловирусом (ЦМВ) (такролимус 13,5%, циклоспорин 16,6%), *Pneumocystis jirovecii* (2,0% и 0%), *Aspergillus* (1,3% и 0%) и вирусом Эпштейн-Барр (0,7% и 0,7%) между группами не отмечалось. Аналогичные результаты получены в американском многоцентровом исследовании: общая частота инфекций в группах составила 72,2% (такролимус) и 75,8% (циклоспорин) [131], общая частота инфекций за 5 лет наблюдения – 81,0% (такролимус) и 81,6% (циклоспорин) [144].

Поскольку в нашем первом исследовании у больных, которым назначался такролимус, наблюдалась более высокая частота пневмоний, вызванных *P. jirovecii* [197], мы в дальнейшем с успехом проводили профилактику инфекционных осложнений антибактериальными и противовирусными препаратами у больных, получавших такролимус (начальная средняя доза 0,13 мг/кг/сут) по поводу резистентного к стероидам острого отторжения [198]. В то же время в похожем исследовании, где такролимус применялся в дозе 0,3 мг/кг/сут [199], при среднем времени наблюдения 13,9 месяца было зарегистрировано 6 летальных исходов (7,8%), 2 из которых были напрямую связаны с инфекционными осложнениями. Кроме того, наблюдались 3 случая тяжелой ЦМВ инфекции и 1 случай бактериальной пневмонии [199].

В европейском многоцентровом сравнительном исследовании такролимуса и микроэмульсионного циклоспорина в течение первых 6 месяцев после трансплантации почки различий в частоте и характере инфекционных осложнений между группами не отмечалось [26]. Наиболее часто инфекционные осложнения наблюдались со стороны мочевыделительной системы (такролимус 28,3%, микроэмульсионный циклоспорин 26,2%), а среди тяжелых инфекций наиболее частой была ЦМВ инфекция (7,0% и 6,3%).

Использование такролимуса в сочетании с ММФ [149,150] или сиролимусом [151,200] не приводит к росту числа инфекционных осложнений. В исследовании THOMAS отмена ММФ и/или кортикостероидов в схемах терапии, основу которых составлял такролимус, сопровождалась снижением частоты тяжелой ЦМВ инфекции [201].

Интерстициальный нефрит, вызванный вирусом полиомы ВК и JC, встречается редко (около

5%), но представляет собой серьезное осложнение иммуносупрессивной терапии, приводящее во многих случаях (до 45%) к утрате трансплантата [202–207]. Считается, что полиомавирусная нефропатия (ПВН) связана с интенсивностью иммуносупрессии и рецидивирующими кризами отторжения [203,206]. Первые регулярные сообщения, посвященные ПВН, представляют собой описание изолированных случаев полиомавирусной болезни (ПВБ), развившейся после перехода с циклоспорина на такролимус по поводу острого отторжения трансплантата почки (n=8) [206,207] или во время поддерживающей иммуносупрессии такролимусом (n=11) или циклоспорином (n=7), преимущественно в сочетании с ММФ [204,208,209]. Поэтому схемы, включающие такролимус и ММФ, некоторые авторы рассматривают как фактор риска ПВБ. В рандомизированном исследовании (n=200), посвященном этому вопросу, различий в частоте ВК-вирурии и ВК-виремии между пациентами, получавшими такролимус или циклоспорин (вирурия: 36% и 31%; виремия: 12% и 11%), а также азатиоприн или ММФ (вирурия: 33% и 38%; виремия: 13% и 9%), не было [210]. Однако при приеме такролимуса, по сравнению с циклоспорином, прослеживалась тенденция к персистенции виремии. Частота ВК-вирурии и виремии была наибольшей при использовании схем такролимус+ММФ, циклоспорин+азатиоприн и наименьшей в случае сочетания циклоспорина с ММФ [210]. В еще одном исследовании у 67 больных с полиомавирусной нефропатией также не было выявлено связи терапии такролимусом с более высоким риском развития ПВН, по сравнению с циклоспорином [211].

Трудности диагностики, частое вирусоносительство, способность вируса усугублять отторжение за счет стимуляции иммунной системы, а также тонкая грань между необходимостью снижения дозы иммунодепрессантов для контроля над вирусом и опасностью развития отторжения при этом делают полиомавирусную нефропатию аллотрансплантата важной и серьезной клинической проблемой. Поэтому для уточнения роли иммунодепрессантов при ПВН необходимы дальнейшие исследования.

5.7. Злокачественные новообразования и посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛЗ)

Злокачественные новообразования (за исключением лимфом) в течение 1-го года после пересадки почки в европейском многоцентровом исследовании на фоне лечения такролимусом и циклоспорином составили соответственно 1% (3/303) и 1,4% (2/145) [130]. За 5 лет наблюдения частота

злокачественных новообразований среди больных, получавших такролимус и циклоспорин, составила 7,0% и 7,3% [34]. В американском многоцентровом исследовании злокачественные новообразования за 1-й год исследования были выявлены у 1,0% (2/205; такролимус) и 1,5% (3/207; циклоспорин) пациентов [131], а через 5 лет наблюдения – у 13,7% (такролимус) и 12,6% (циклоспорин), без существенных различий между этими двумя группами [144]. Различий в частоте злокачественных новообразований между такролимусом и циклоспорином в микроэмульсионной лекарственной форме также выявлено не было [26,145,146].

ПТЛЗ имеют В-клеточную природу и, как известно, развиваются после трансплантации органов от серопозитивных к вирусу Эпштейн-Барр (ВЭБ) доноров серонегативным реципиентам (серонегативный статус часто встречается у маленьких детей), особенно в условиях избыточной иммуносупрессии, т. к. отсутствует адекватный контроль со стороны Т-лимфоцитов за ВЭБ-индуцированной пролиферацией В-лимфоцитов. В европейском [130] и американском [131] многоцентровых исследованиях встречаемость ПТЛЗ или лимфом была сравнима между такролимусом и циклоспорином. В европейском исследовании частота лимфом между группами составила 1,0% и 0,7% [130], а в американском исследовании ПТЛЗ (включая лимфомы) отмечались соответственно у 1,5% и 2,4% больных [131]. Сох и соавт. [212] наблюдали при приеме такролимуса симптомы вирусной инфекции Эпштейн-Барр у 37,8% детей до 5 лет (преимущественно серонегативных к ВЭБ) после трансплантации печени, а ПТЛЗ – у 18,9%, в то время как на фоне терапии циклоспорином частота ВЭБ инфекции и ПТЛЗ составляла лишь 13,2% и 2,9% ($p < 0,02$).

В исследовании R. Shapiro и соавт. [213], включавшем 69 детей после пересадки почки в период 1989–1995 гг., общая частота ПТЛЗ при приеме такролимуса была 10%, причем, если принимать в расчет только последние 40 трансплантаций, то ПТЛЗ наблюдались лишь у 2 детей (5%). Терапия ПТЛЗ была успешной у всех пациентов, случаев утраты трансплантата не было. По мнению авторов частота ПТЛЗ снижается с увеличением опыта использования такролимуса и уменьшением риска избыточной иммуносупрессии [213]. В европейском многоцентровом педиатрическом исследовании за первые 6 мес. После трансплантации ПТЛЗ было отмечено только у 1 ребенка, принимавшего такролимус, и у 2 детей, лечившихся микроэмульсией циклоспорина [173]. Согласно опыту Питсбургского университета, из 1316 пациентов, перенес-

ших пересадку почки, ПТЛЗ встречались среди взрослых в 1,2% (15/1217), а среди детей – в 10,1% (10/99) случаев. Частота ПТЛЗ среди детей после пересадки почки снижалась по мере накопления опыта работы с такролимусом (с 17% в 1989–1992 гг. до 4% в 1993–1996 гг.) [214,215].

5.8. Косметические осложнения

Косметические осложнения могут не только ухудшать качество жизни пациентов, но и увеличивать риск отторжения трансплантата вследствие несоблюдения больными режимов иммуносупрессии. Это особенно актуально для пациентов молодого возраста. Существует немало данных, полученных в ходе европейских и американских многоцентровых исследований, свидетельствующих о том, что использование такролимуса ассоциируется с более низким риском косметических осложнений (акне, гиперплазия десен, гирсутизм), по сравнению с циклоспорином как в оригинальной, так и в микроэмульсионной лекарственной формах [26,130,131,173,174].

Например, в европейском многоцентровом педиатрическом исследовании косметические осложнения на фоне лечения такролимусом и микроэмульсионным циклоспорином (с 13 по 24 месяц) составили 3,0% и 14% [173].

В европейском многоцентровом исследовании у взрослых после пересадки почки гиперплазия десен (4,1%) и гирсутизм (4,4%) встречались только среди больных, получавших микроэмульсионный циклоспорин [26]. Единственным свойственным такролимусу косметическим осложнением была алоpecia, которая в этом исследовании наблюдалась у 1,4 % больных [26].

В недавнем европейском исследовании, посвященном переводу с терапии циклоспорином на такролимус, было показано, что гиперплазия десен и гипертрихоз существенно регрессируют или полностью исчезают у 73% и 72% больных соответственно через 6 месяцев после конверсии [188].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto H et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot* 1987;40:1249–55. Kino T, Hatanaka H, Miyata S et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot* 1987; 40:1256–1265
2. Goto T, Kino T, Hatanaka H et al. FK506: historical perspectives. *Transplant Proc* 1991;23:2713–2717
3. Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. *J Immunol* 1987;139:1797–1803
4. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus: a review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993;46:746–794
5. Inamura N, Nakahara K, Kino T et al. Prolongation of skin

- allograft survival in rats by a novel immunosuppressive agent, FK506. *Transplantation* 1988;45:206–209
6. Ochiai T, Nagata M, Nakajima K et al. Studies of the effects of FK506 on renal allografting in the beagle dog. *Transplantation* 1987;44:729–733
 7. Ochiai T, Gunji Y, Sakamoto K et al. Optimal serum trough levels of FK506 in renal allotransplantation of the beagle dog. *Transplantation* 1989;48:189–193
 8. Ochiai T, Sakamoto K, Gunji Y et al. Effects of combination treatment with FK506 and cyclosporine on survival time and vascular changes in renal-allograft-recipient dogs. *Transplantation* 1989;48:193–197
 9. Todo S, Ueda Y, Demetris JA et al. Immunosuppression of canine, monkey, and baboon allografts by FK 506: with special reference to synergism with other drugs and to tolerance induction. *Surgery* 1988;104:239–249
 10. Todo S, Demetris A, Ueda Y et al. Renal transplantation in baboons under FK 506. *Surgery* 1989;106:444–451
 11. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (eds). Cellular and Molecular Immunology. 4th edn. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000
 12. Sompayrac L. How the Immune System Works. Oxford: Blackwell Science, 1999
 13. Tocci MJ, Matkovich DA, Collier KA et al. The immunosuppressant FK506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes. *J Immunol* 1989;143:718–726
 14. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today* 1992;13:136–142
 15. Fruman DA, Klee CB, Bierer BE, Burakoff SJ. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes
 16. Schreiber SL, Liu J, Albers MW et al. Immunophilin-ligand complexes as probes of intracellular signaling pathways. *Transplant Proc* 1991;23:2839–2844
 17. Liu J. FK506 and cyclosporin, molecular probes for studying intracellular signal transduction. *Immunol Today* 1993;14:290–295
 18. Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, Crabtree GR. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK 506 and cyclosporin A. *Nature* 1991;352:803–807
 19. Adams DH, Liu Q. FK506 inhibits human lymphocyte migration and the production of lymphocyte chemotactic factors in liver allograft recipients. *Hepatology* 1996;23:1476–1483
 20. Wada T, Tomosugi N, Kobayashi K et al. Appearance of interleukin-8 in the urine predicts acute rejection of renal transplantation (letter). *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:874–875
 21. Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit* 1995;17:584–591
 22. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus. A further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000;59:323–389
 23. Migita K, Eguchi K, Kawabe Y et al. FK506 augments activation-induced programmed cell death of T lymphocytes in vivo. *J Clin Invest* 1995;96:727–732
 24. Migita K, Eguchi K, Kawabe Y et al. FK506 potentiates steroid induced T cell apoptosis. *Transplantation* 1997;64:1365–1369
 25. Migita K, Eguchi K. FK 506-mediated T-cell apoptosis induction. *Transplant Proc* 2001;33: 2292–2293
 26. Margreiter R for the European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359:741–746
 27. Del Castillo D, for the European Tacrolimus vs Cyclosporin-Microemulsion (CyA-ME) Renal Transplantation Study Group. Analysis of primary and recurrent rejection following renal transplantation in a large, comparative, multicentre trial. *Transplant Proc* 2001;33:1259–1261
 28. Reed EF, Hong B, Ho E et al. Monitoring of soluble HLA alloantigens and anti-HLA antibodies identifies heart allograft recipients at risk of transplant associated coronary artery disease. *Transplantation* 1996;61:566–572
 29. Dunn MJ, Crisp S, Rose ML et al. Anti-endothelial antibodies and coronary artery disease after cardiac transplantation. *Lancet* 1992;339:1566–1570
 30. Wheeler C, Collins A, Dunn MJ et al. Identification of anti-endothelial cell antibodies associated with accelerated coronary artery disease after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994;14:188–197
 31. Kobashigawa JA, Takemoto S, Wener L et al. Development of circulating IgG class I antibodies is associated with increase in intimal thickness by intravascular ultrasound (IVUS) after heart transplant. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:81–82 (Abstract 186)
 32. Jurcevic S, Dunn MJ, Crisp S et al. A new enzyme-linked immunosorbent assay to measure anti-endothelial antibodies after cardiac transplantation demonstrates greater inhibition of antibody formation by tacrolimus compared with cyclosporine. *Transplantation* 1998;65:1197–1202
 33. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Takemoto S et al. First year results of a randomized trial of tacrolimus vs Neoral cyclosporine in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:47 (Abstract 37)
 34. Mayer AD for the European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. Chronic rejection and graft half-life: five-year follow-up of the European tacrolimus multicenter renal study. *Transplant Proc* 2002;34:1491–1492
 35. Jinquan T, Larsen CG, Gesser B et al. Human-IL-10 is a chemoattractant for CD8+ T-lymphocytes and inhibitor of IL-8 induced CD4+ lymphocyte migration. *J Immunol* 1993;151:4545–4551
 36. Hutchinson IV, Bagnall W, Bryce P et al. Differences in the mode of action of cyclosporine and FK 506. *Transplant Proc* 1998;30:959–960
 37. Brogan LJ, Geraghty PJ, Hutchinson IV. Interaction of immunophilin-binding immunosuppressives with the glucocorticoid receptor signaling pathway: implications for transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:2417–2419
 38. Chen ZK, Cobbold SP, Waldmann H, Metcalfe S. Amplification of natural regulatory immune mechanisms for transplantation tolerance. *Transplantation* 1996;62:1200–1206
 39. Grace SS, Barradas MA, Mikhailidis DP et al. Cyclosporine A enhances platelet aggregation. *Kidney Int* 1987;32:889–895
 40. Muraki T, Sasaki Y, Gidding JC et al. Antithrombotic effect of FK506 versus prothrombotic effect of cyclosporine in vivo. *Transplantation* 1995;60:308–310
 41. Freudenberg R, Alexis J, Gass A et al. Antithrombotic effect of FK506 vs cyclosporine in cardiac transplant recipients: potential implications in transplant arteriopathy. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:1228–1231
 42. Hutchinson IV. The role of transforming growth factor beta in transplant rejection. *Transplant Proc* 1999;31[Suppl. 7A]:9S–13S
 43. Branton MH, Kopp JB. TGF- β and fibrosis. *Microbes Infect* 1999;1:1349–1365
 44. McCaffrey TA. TGF- β s and TGF- β receptors in atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000;11:103–114
 45. Shin GT, Khanna A, Ding R et al. In vivo expression of transforming growth factor- β 1 in humans: stimulation by cyclosporine. *Transplantation* 1998;65:313–318
 46. Mohamed MA, Robertson H, Booth TA et al. TGF- β expression in renal transplant biopsies: a comparative study between cyclosporin-A and tacrolimus. *Transplantation* 2000;69:1002–1005
 47. El-Gamel A, Awad M, Yonan M et al. Does cyclosporin promote the secretion of transforming growth factor- β 1 following pulmonary transplantation? *Transplant Proc* 1998;30:1525–1527
 48. Wang T, Donahoe PK, Zervos AS. Specific interaction of type I receptors of the TGF- β family with the immunophilin FKBP-12. *Science* 1994;265:674–676
 49. Baan CC, van Riemsdijk IC, Balk AHMM et al. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus is safe and decreases blood pressure, cholesterol levels and TGF- β 1 type I receptor expression. *Clin Transplant* 2001;15:276–283

50. Coupes BM, Williams S, Roberts ISD et al. Differential expression of TGF- β during immunosuppression with tacrolimus and cyclosporin (CsA) in human renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:725A (Abstract A3668)
51. Baboolal K, Jones GV, Janezic AL et al. Molecular and structural consequences of early renal allograft injury. *Kidney Int* 2002;61:686–696
52. Jette L, Beaulieu E, Leclerc JM, Beliveau R. Cyclosporin A treatment induces overexpression of p-glycoprotein in the kidney and other tissues. *Am J Physiol* 1996;270:F756–65
53. Hauser IA, Koziolok M, Hopfer U, Thevenod F. Therapeutic concentrations of cyclosporine A, but not FK506, increase p-glycoprotein expression in endothelial and renal tubule cells. *Kidney Int* 1998;54:1139–1149
54. Lo A, Burckart GJ. P-glycoprotein and drug therapy in organ transplantation. *J Clin Pharmacol* 1999;39:995–1005
55. Zanker B, Barth C, Stachowski J et al. Multidrug resistance gene MDR1 expression: a gene transfection in vitro model and clinical analysis in cyclosporine-treated patients rejecting their renal grafts. *Transplant Proc* 1997;29:1507–1508
56. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot* 1987;40:1249–1255
57. Tanaka H, Kuroda A, Marusawa H et al. Physicochemical properties of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from Streptomyces tsukubaensis. *Transplant Proc* 1987;19 [Suppl. 6]:11–16
58. Honbo T, Kobayashi M, Hane K et al. The oral dosage form of FK-506. *Transplant Proc* 1987;19[Suppl. 6]:17–22
59. Venkataramanan R, Jain A, Warty VS et al. Pharmacokinetics of FK506 in transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23:2736–2740
60. Undre NA, van Hooff J, Christiaans M et al. Pharmacokinetics of FK 506 and mycophenolic acid after the administration of a FK 506-based regimen in combination with mycophenolate mofetil in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:1299–1302
61. Webb NJA, Stevenson PJ, Lewis MA et al. Pharmacokinetics of tacrolimus in paediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:1948–1950
62. Moller A, Iwasaki K, Kawamura A et al. The disposition of ¹⁴C-labeled tacrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 1999;27:633–636
63. Mekki Q, Lee C, Aweeka F et al. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:238 (Abstract PIII-130)
64. Mekki Q, Lee C, Carrier S et al. The effect of food on oral bioavailability of tacrolimus (FK506) in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:229 (Abstract PIII-92)
65. Bekersky I, Dressler D, Mekki QA. Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5mg single oral doses to healthy human subjects. *Clin Pharmacol* 2001;41:176–182
66. Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM, van Hooff JP. Evidence that fasting does not significantly affect trough levels of tacrolimus in stable renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002 Aug;34(5):1723–1725
67. Christiaans M, van Duijnhoven E, Beysens T et al. Effect of breakfast on the oral bioavailability of tacrolimus and changes in pharmacokinetics at different times posttransplant in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998 Jun;30(4):1271–1273
68. Venkataramanan R, Jain A, Cadoff E et al. Pharmacokinetics of FK 506: preclinical and clinical studies. *Transplant Proc* 1990;22[Suppl. 1]:52–56
69. Beysens AJ, Wijnen RMH, Beuman GH et al. FK506: monitoring in plasma or whole blood? *Transplant Proc* 1991;23:2745–2747
70. Machida M, Takahara S, Ishibashi M et al. Effect of temperature and hematocrit on plasma concentration of FK 506. *Transplant Proc* 1991; 23:2753–2754
71. Kolars C, Merion R, Awani WM, Watkins PB. First pass metabolism of cyclosporin by the gut. *Lancet* 1991;338:1488–1490
72. Lampen A, Christians U, Guengerich FP et al. Metabolism of the immunosuppressant tacrolimus in the small intestine: cytochrome P450, drug interactions, and interindividual variability. *Drug Metab Dispos* 1995;23: pp. 1315–1324
73. Lemahieu WP, Maes BD, Verbeke K, Vanrenterghem YF. Alterations of CYP3A4 and P-glycoprotein activity in vivo with time in renal graft recipients. *Kidney International* 2004;66(1):433–440
74. Karanam BV, Vincent SH, Lee Chiu SH. *Drug Metab Dispos* 1994;811
75. Iwasaki K, Shiraga T, Nagase K et al. Isolation, identification and biological activities of oxidative metabolites of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone. *Drug Metab Dispos* 1993;21:971–977
76. Iwasaki K, Shiraga T, Matsuda H et al. Further metabolism of FK506 (tacrolimus). Identification and biological activities of the metabolites oxidized at multiple sites of FK506. *Drug Metab Dispos* 1995;23:28–34
77. Zhao Y, Song M, Guan D et al. Genetic polymorphisms of CYP3A5 genes and concentration of the cyclosporine and tacrolimus. *Transplantation Proceedings* 2005;37(1):178–181
78. Manzanares C. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus: a moving matter. *Therapie* 2002;57(2):133–136
79. Lee C, Jusko W, Schaefer M et al. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:181 (Abstract PI-46)
80. Undre NA, Schaefer A, and the European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:1261–1263
81. Jain AB, Fung JJ, Tzakis AG et al. Comparative study of cyclosporine and FK 506 dosage requirements in adult and pediatric orthotopic liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23:2763–2766
82. Sewing K-Fr. Pharmacokinetics, dosing principles and blood level monitoring of FK506. *Transplant Proc* 1994;26:3267–3269
83. Mathis AS, Shah N, Friedman GS et al. Pharmacokinetic interaction of chloramphenicol with calcineurin inhibitors. *Am J Transplant* 2001;1[Suppl. 1]:140 (Abstract 18)
84. Vasquez E, Pollak R, Benedetti E. Clotrimazole increases tacrolimus blood levels: a drug interaction in kidney transplant patients. *Clin Transplant* 2001;15:95–99
85. Manez R, Martin M, Venkataramanan R et al. Fluconazole therapy in transplant recipients receiving FK506. *Transplantation* 1994;57:1521–1523
86. Wolter K, Wagner K, Philipp T, Fritschka E. Interaction between FK 506 and clarithromycin in a renal transplant patient. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:207–208
87. McCauley J, Fung J, Jain A, Todo S, Starzl TE. The effects of FK 506 on renal function after liver transplantation. *Transplant Proc* 1990;22[Suppl. 1]:17–20
88. Shapiro R, Venkataramanan R, Warty VS et al. FK 506 interaction with danazol. *Lancet* 1993;341:1344–1345
89. Hebert MF, Lam AY. Diltiazem increases tacrolimus concentrations. *Ann Pharmacother* 1999;33:680–682
90. Furlan V, Perello L, Jacquemin E et al. Interactions between FK506 and rifampicin or erythromycin in pediatric liver recipients. *Transplantation* 1995;59:1217–1218
91. Vincent I, Furlan V, Debray D et al. Effects of antifungal agents on the pharmacokinetics and nephrotoxicity of FK 506 in paediatric liver transplant recipients. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, USA, 1995
92. Thompson PA, Mosley CA. Tacrolimus-phenytoin interaction. *Ann Pharmacother* 1996;30:544
93. Bolley R, Zuelke C, Kammerl M et al. Tacrolimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St John's wort. *Transplantation* 2002;73:1009
94. Breidenbach T, Kliem V, Burg M et al. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Transplantation* 2000; 69: 2229–2230
95. Hariharan S, Tomlanovich SJ, Filo RS et al.

- Pharmacokinetics (PK) and tolerability of tacrolimus and sirolimus combination therapy in stable renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2001; 1[Suppl. 1]:406 (Abstract 1074)
96. Duijnhoven EM, Boots JM, Christiaans MH et al. Increase in tacrolimus trough levels after steroid withdrawal. *Transpl Int* 2003;16(10):721-725
97. Lemahieu WP, Maes BD, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Impact of gastric acid suppressants on cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein: Consequences for FK 506 assimilation. *Kidney international* 2005;67(3):1152-1160
98. Iwasaki K, Miyazaki Y, Teramura Y et al. Binding of tacrolimus (FK506) with human plasma proteins re-evaluation and effect of mycophenolic acid. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996;94:251-257
99. Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18[Suppl. 1]: 12-15
100. Undre NA, van Hooff J, Christiaans M et al. Pharmacokinetics (PK) of tacrolimus (TAC) and rapamycin (RAPA) following the administration of different doses of RAPA in combination with TAC in kidney transplantation. 2nd International Congress on Immunosuppression, San Diego, California, USA, 2001. Abstract P-66
101. Schubert M, Venkataramanan R, Holt DW et al. Pharmacokinetics of sirolimus and tacrolimus in pediatric transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4: 767-773
102. Schachter AD, Benfield MR, Wyatt RJ et al. Sirolimus pharmacokinetics in pediatric renal transplant recipients receiving calcineurin inhibitor co-therapy. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 914-919
103. Kovarik JM, Kalbag J, Figueiredo J et al. Differential influence of two cyclosporine formulations on everolimus pharmacokinetics: a clinically relevant pharmacokinetic interaction. *J Clin Pharmacol* 2002;42:95
104. Kovarik JM, Curtis JJ, Hricik DE et al. Everolimus and calcineurin inhibitors: different pharmacokinetic drug interaction with tacrolimus vs cyclosporine in kidney transplant patients. *Transplantation* 2006; 82 (1)[Suppl 2]: 867
105. Kovarik JM, Curtis JJ, Hricik DE et al. Differential pharmacokinetic interaction of tacrolimus and cyclosporine on everolimus. *Transplant Proc* 2006; 38: 3456-3458
106. Chan L, Cibrik D, Munir L, Shaw LM. for the CRAD001AUS Study group. No Pharmacokinetic Interaction Evident In De Novo Kidney Transplant Recipients Treated With Everolimus, basiliximab and Reduced Tacrolimus Exposure For 6 Months. WTC2006—The World Transplant Congress, 22-27 July 2006, Boston, USA – Web Site (2006), p. 487, Abstr. 1246
107. Shaw LM, Holt DW, Keown P et al. Current opinions on therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Clin Ther* 1999;21:1632-1652
108. Undre N, van Hooff J, Christiaans M et al. Low systemic exposure to tacrolimus correlates with acute rejection. *Transplant Proc* 1999;31:296-298
109. Undre N, Stevenson P, Schafer A. Pharmacokinetics of tacrolimus: clinically relevant aspects. *Transplant Proc* 1999;31[Suppl. 7A]:21S-24S
110. Uhlmann D, Pridoehl O, Rhein T et al. Conversion to low-dose tacrolimus / sirolimus or sirolimus monotherapy after liver transplantation and calcineurin inhibitor induced nephrotoxicity results in stabilization or improvement of kidney function – a prospective study. *American Journal of Transplantation* 2005; 5[Suppl. 11]: 472, Abstr. 1238
111. Kuypers D, Evenepoel P, Maes B et al. The use of an anti-CD25 monoclonal antibody and mycophenolate mofetil enables the use of a low-dose tacrolimus and early withdrawal of steroids in renal transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2003;17(3): 234-241
112. El-Dahshan KF, Bakr MA, Donia AF et al. Co-administration of ketoconazole to tacrolimus-treated kidney transplant recipients: a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1613-1617
113. Taylor PJ, Jones A, Balderson GA et al. Sensitive, specific quantitative analysis of tacrolimus (FK506) in blood by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1996;42:279-285
114. Tredger JM. Tacrolimus monitoring. Syva Drug Monitor. *The Journal of Dade Behring Ltd* 2000;3:60-62
115. Grenier FC, J Bergmann LM, S Morrison LM et al. A whole blood FK506 assay for the IMx analyzer. *Transplant Proc* 1991;23: 2748-2749
116. Cogill JL, Taylor PJ, Westley IS et al. Evaluation of the tacrolimus II microparticle enzyme immunoassay (MEIA II) in liver and renal transplant recipients. *Clin Chem* 1998;44: 1942-1946
117. Braun F, Schutz E, Christians U et al. Pitfalls in monitoring tacrolimus (FK506). *Ther Drug Monit* 1997;19: 628-631
118. Jusko WJ, Thomson AW, Fung J et al. Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monit* 1995;17:606
119. Staatz CE, Taylor PJ, Tett SE. Comparison of an ELISA and an LC/MS/MS method for measuring tacrolimus concentrations and making dosage decisions in transplant recipients. *Therapeutic Drug Monitoring* 2002;24(5): 607-615
120. Cannon RD, Wong SHY, Harihan S et al. Clinical efficacy of the Abbott Tacrolimus II assay for the IMx. *Ann Clin Lab Sci* 1999;4: 299-302
121. Salm P, Rutherford DM, Taylor PJ et al. Evaluation of microparticle enzyme immunoassay against HPLC-mass spectrometry for the determination of whole-blood Tacrolimus in heart- and lung-transplant recipients. *Clin Biochem* 2000;33: 557-562
122. Poquette MA, Lensmeyer GL, Doran TC. Effective use of liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS) in the routine clinical laboratory for monitoring sirolimus, tacrolimus, and cyclosporine. *Therapeutic drug monitoring* 2005;27(2): 144-150
123. Chusney GD, Borrows RJ, Cairns TDH et al. Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry: A Precise and Specific Method for Routine Therapeutic Monitoring of Tacrolimus. 7th Annual Congress of The British Transplantation Society, 28 – 30 April 2004, The International Convention Centre, Birmingham, UK (2004), p. 89, Abstr. 036
124. Borrows R, Chusney G, Loucaidou M et al. Tacrolimus Monitoring in Renal Transplantation: A Comparison Between High-Performance Liquid Chromatography and Immunoassay. *Transplantation Proceedings* 2005;37(4): 1733-1735
125. Borrows R, Chusney G, Loucaidou M et al. Clinical outcomes of renal transplantation using liquid chromatographic monitoring of tacrolimus. *Therapeutic Drug Monitoring* 2006;28(2): 269-273
126. Jusko WJ, Piekoszewski W, Klintmalm GB et al. Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 281-290
127. Pereira LM, de Castro MCR, Ventura CG et al. C2 A single-point strategy for monitoring of tacrolimus, mycophenolic acid and cyclosporine in kidney transplantation. WTC2006—The World Transplant Congress, 22-27 July 2006, Boston, USA – Web Site (2006), p. 346, Abstr. 827
128. Uchida K, Tominaga Y, Haba T et al. Investigation of the optimal monitoring of mycophenolate mofetil and tacrolimus in renal transplant immunosuppressive therapy: is there really no problem with trough monitoring? *American J Transplant* 2004;4[Suppl. 8]: 237, Abstr. 287
129. Pereira L, Castro M, Mattos R et al. C2 monitoring for tacrolimus, MPA and CYA. A single approach for therapeutic drug monitoring. *Transplantation* 2004;78[Suppl.2]: 279, Abstr. P244
130. Mayer AD, Dmitrevski J, Squifflet J-P et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK-506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 1997;64:436-443
131. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS for the FK-506 Kidney Transplant Study Group: A comparison of tacrolimus (FK-506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;63:977-983

132. Fung JJ, Alessiani M, Abu-Emagd K et al. Adverse effects associated with the use of FK-506. *Transplant Proc* 1991;23:3105-3108
133. Yamada K, Sugisaki Y, Akimoto M, Yamanaka N. FK-506-induced juxtaglomerular apparatus hyperplasia and tubular damage in rat kidney – morphologic and biologic analysis. *Transplant Proc* 1992;24:1396-1398
134. Moutabarrik A, Ishibashi M, Fukunaga M et al. FK-506-induced kidney tubular cell injury. *Transplantation* 1992;54:1041-1047
135. Randhawa PS, Shapiro R, Jordan ML et al. The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK506. *Am J Surg Pathol* 1993;17:60-68
136. Bennett WM, Burdman EA, Andoh TF et al. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9[Suppl. 4]:141-145
137. Martin MF. Editorial: nephrotoxic effects of immunosuppression. *Mayo Clin Proc* 1994;69:191-192
138. McCauley J. The nephrotoxicity of FK-506 as compared with cyclosporine. *Nephrol Hypertens* 1993;2:662-669
139. McCauley J, Takaya S, Fung J et al. The question of FK506 nephrotoxicity after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:1444-1447
140. Textor SC, Wiesner R, Wilson DJ et al. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplantation* 1993;55:1332-1339
141. Tarantino A. Rejection and other renal complications. In: Kahan BD, Ponticelli C, editors. *Principles and Practice of Renal Transplantation*. London: Martin Dunitz Ltd, 2000. p. 481-524
142. Devlin J, Williams R, Neuhaus P et al. Renal complications and development of hypertension in the European study of FK-506 and cyclosporine in primary liver transplant recipients. *Transplant Int* 1994;[Suppl 7]:22-26
143. Mayer AD for the European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. Four-year follow-up of the European tacrolimus multicentre renal study. *Transplant Proc* 1999;31[Suppl. 7A]: 27S-28S
144. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS et al. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002;73:775-782
145. Montagnino G, Kramer BK, Arias M for the European Tacrolimus vs. Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in kidney transplantation: twelve-month follow-up. *Transplant Proc* 2002;34:1635-1637
146. Ruiz San Millan JC, Arias M, Kraemer BK, Montagnino G for The European Tacrolimus vs Cyclosporin Renal Transplantation Study Group. Tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation: the two year follow-up results. *Transplantation* 2002;74:59 (Abstract 138)
147. Filler G, Trompeter R, Webb NJA et al. One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: a randomised trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. *Transplant Proc* 2002;34:1935-1938
148. Jurewicz WA. Tacrolimus versus Cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18[Suppl. 1]: 7-11
149. Squifflet J-P, Backman L, Claesson K et al. Dose optimization of mycophenolate mofetil when administered with a low dose of tacrolimus in cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2002;72:63-69
150. Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC, for the FK506/MMF Dose-ranging Kidney Transplant Study Group. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:875-880
151. Wlodarczyk Z, van Hooff JP, Vanrenterghem Y et al. Tacrolimus in combination with various dosages of rapamycin in renal recipients: safety and efficacy of the first 6-month multicenter randomised trial. *Transplantation* 2002;74[Suppl.]:187 (Abstract 554)
152. Kliem V, Schaumann D, Ehlerding G et al. Long-term results after primary successful FK-506 treatment of steroid or OKT3-resistant rejection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1997;29:2955-2957
153. Kliem V, Radermacher J, Hiss M et al. Conversion to tacrolimus for acute corticosteroid- and antibody-resistant rejection following kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 37S-40S
154. Platz KP, Muller AR, Blumhardt G et al. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994;58:170-178
155. Singh N, Gayowski T, Marino IR. Hemolytic uremic syndrome in solid-organ transplant recipients. *Transplant Int* 1996;9:68-75
156. Schmidt RJ, Venkat KK, Dumler F. Hemolytic-uremic syndrome in a renal transplant recipient on FK-506 immunosuppression. *Transplant Proc* 1991;23:3156-3157
157. Kaufman DB, Kaplan B, Kanwar YS et al. The successful use of tacrolimus (FK-506) in a pancreas/kidney transplant recipient with recurrent cyclosporine-associated hemolytic uremic syndrome. *Transplantation* 1995;59:1737-1739
158. Abdalla AH, Al-Sulaiman MH, Al-Khader AA. FK-506 as an alternative in cyclosporin-induced hemolytic uremic syndrome in a kidney transplant recipient. *Transplant Int* 1994;7:382-384
159. Starzl TE. *Experience in renal transplantation*. Philadelphia: Saunders, 1964, p. 117
160. Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation* 1987;44:376-381
161. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V et al. Posttransplant hyperglycemia. Increased incidence in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1989;47:278-281
162. Krentz AJ, Dmitrevski J, Mayer D, Nattrass M. Effects of immunosuppressive agents on glucose metabolism. *Clin Immunother* 1995;4:103-123
163. Jindal RM, Sidner RA, Milgrom ML. Post-transplant diabetes mellitus. The role of immunosuppression. *Drug Saf* 1997;16: 242-257
164. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K et al. The side effects of cyclosporine-A and tacrolimus. *Clin Nephrol* 1998;49: 356-363
165. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: Morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999;68: 396-402
166. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1999;318(7191): 1104-1107
167. Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1-13
168. World Health Organization. Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Report Series 727, Geneva, 1985
169. Cavaille-Coll MW, Elashoff MR. Commentary on a comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1998;65:142-145
170. Duijnhoven EM, Boots JMM, Christiaans MHL et al. Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: A prospective study. *J Am Soc Nephrology* 2001;12: 583-588
171. Nam JH, Mun JI, Kim SI et al. b-cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 2001;71:1417-1423
172. Schwimmer J, Zand MS. Management of diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Graft* 2001;4:256-65
173. Trompeter R, Filler G, Webb NJA et al. Randomized

- trial of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002;17:141–149
174. Kramer B, Montagnino G, Castillo D et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:968–973
 175. Hooff JP, Christiaans MHL, van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19[Suppl. 6]: vi8-vi12
 176. Jindal RM, Salmela K, Vanrenterghem Y et al. European Tacrolimus/MMF Transplantation Study Group. Reduction of high cholesterol levels by early withdrawal of steroids from a tacrolimus-based triple regimen. *Am J Transplant* 2002;2[Suppl. 3]:190 (Abstract 206)
 177. Pascual J, van Hooff JP, Salmela K et al. Long-term efficacy and safety of steroid withdrawal in tacrolimus-treated renal transplant recipients: results of a 3-year follow-up. *Am J Transplant* 2004; 4[Suppl. 8]: 576-577, Abstr. 1524
 178. Rostaing L et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 807-814
 179. Shapiro R, Jordan M, Scantlebury V et al. FK-506 in clinical kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:3056-3067
 180. Schleibner S, Krauss M, Wagner K et al. FK-506 versus cyclosporin in the prevention of renal allograft rejection – European pilot study: six-week results. *Transplant Int* 1995;8:86-90
 181. Laskow DA and FK506 Kidney Transplant Study Group. Hypertension in renal transplant recipients: 2-year results from the FK506 multicenter, randomized comparative trial. The International Congress on Immunosuppression, Orlando, Florida, USA, 1997. Abstract 77
 182. Radermacher J, Meiners M, Bramlage C et al. Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension by cyclosporine compared to FK-506 in renal transplant patients. *Transplant Int* 1998;11:3-10
 183. Benigni A, Mongi M, Penco N et al. The acute affect of FK-506 and cyclosporine on endothelial function and renal vascular resistance. *Transplantation* 1992;54: 775-780
 184. Jensik SC and the FK 506 Kidney Transplant Study Group. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. *Transplant Proc* 1998;30:1216–1218
 185. Claesson K, Mayer AD, Squifflet J-P et al. Lipoprotein patterns in renal transplant patients: a comparison between FK 506 and cyclosporine A patients. *Transplant Proc* 1998; 30:1292–1294
 186. Kramer BK, Zulke C, Kammerl MC et al. Cardiovascular risk factors and estimated risk for CAD in a randomized trial comparing calcineurin inhibitors in renal transplantation. European Tacrolimus vs. Cyclosporine Microemulsion Renal Transplantation Study Group. *Am J Transplant* 2003; 3(8):982-987
 187. Squifflet J-P, Vanrenterghem Y, van Hooff JP et al. and the European Tacrolimus/MMF Transplantation Study Group. Safe withdrawal of corticosteroids or mycophenolate mofetil: results of a large, prospective, multicentre, randomised study. *Transplant Proc* 2002;34:1584–1586
 188. Margreiter R, Pohanka E, Sparacino V et al. Open prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients experiencing ciclosporin-related side-effects. *Transplant International* 2005; 18(7): 816-823
 189. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69:834–841
 190. Charpentier B for the European Tacrolimus vs Microemulsified Cyclosporin Study Group. A three arm study comparing immediate ciclosporin therapy with ATG induction therapy followed by either tacrolimus or cyclosporine in adult renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:1625–1626
 191. Burke GW, Ciancio C, Blomberg BB et al. Randomized trial of three different immunosuppressive regimens to prevent chronic renal allograft rejection. *Transplantation Proceedings* 2002; 34(5): 1610-1611
 192. Atkison P, Joubert G, Barren A et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. *Lancet* 1995; 345:894-896
 193. Williams R, Neuhaus P, Bismuth H et al. Two-year data from the European multicentre tacrolimus (FK506) liver study. *Transpl Int* 1996;9[Suppl.1]:10/1–7
 194. Mor E, Sheiner PA, Schwartz ME et al. Reversal of severe FK 506 side effects by conversion to cyclosporine-based immunosuppression. *Transplantation* 1994;58: 380-382
 195. Hytirogiu P, Lee R, Sharma K et al. FK-506 versus cyclosporine as primary immunosuppressive agent for orthotopic liver allograft recipients. *Transplantation* 1993;56:1389-1394
 196. Fisher A, Mor E, Hytiroglou P et al. FK-506 hepatotoxicity in liver allograft recipients. *Transplantation* 1995;59:1631-1632
 197. Lufft V, Kliem V, Behrend M et al. Incidence of Pneumocystis carinii pneumonia after renal transplantation. *Transplantation* 1996;62:421-423
 198. Eberhard OK, Kliem V, Oldhafer K et al. How best to use tacrolimus (FK-506) for treatment of steroid- and OKT3-resistant rejection after renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1345-1349
 199. Jordan ML, Shapiro R, Jensen CWB et al. FK-506 conversion of renal allografts failing cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc* 1991;23:3078-3081
 200. Yang H, Gonwa T, Rice K et al. Sirolimus vs mycophenolate mofetil – results of the first US multicenter kidney transplant study with tacrolimus combination therapy. *Transplantation* 2002;74[Suppl.]:188 (Abstract 557)
 201. Pascual J, Vanrenterghem Y, van Hooff J et al. Safe withdrawal of MMF or steroids following 3 months of tacrolimus triple therapy: results of a large, prospective, multicentre study. *Transplantation* 2002;74:427 (Abstract 2105)
 202. Pappo O, Demetris AJ, Raikow RB, Randhawa PS. Human polyoma virus infection of renal allografts: histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. *Mod Pathol* 1996;9:105-109
 203. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999;67:103-109
 204. Howell DN, Smith SR, Butterly DW et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;68:1279-1288
 205. Drachenberg CB, Beskow CO, Cangro CB et al. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology. *Hum Pathol* 1999;30:970-977
 206. Binet I, Nicleleit V, Hirsch HH et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999;67:918-922
 207. Nicleleit V, Klimkait T, Binet IF et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000;342:1309-1315
 208. Mathur VS, Olson JL, Darragh TM, Yen TSB. Polyomavirus-induced interstitial nephritis in two renal transplant recipients: case reports and review of the literature. *Am J Kidney Diseases* 1997;29(5): 754-758
 209. Kim HC, Hwang EA, Kang MJ et al. BK virus infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proceedings* 2004;36(7):2113-2115
 210. Brennan DC, Agha I, Bohl DL et al. Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction. *Am J Transplant* 2005;5(3): 582-594
 211. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal

transplant patients. *J Amer Society Nephrology* 2002;13(8): 2145-2151

212. Cox LK, Lawrence-Miyasaki LS, Garcia-Kennedy R et al. An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children on FK-506 after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:524-529

213. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML et al. FK506 in pediatric kidney transplantation – primary and rescue experience. *Pediatr Nephrol* 1995;9:43–48

214. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML et al. Pediatric renal transplantation under tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 1999;67:299–303

215. Shapiro R, Nalesnik M, McCauley J et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in adult and pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 1999;68:1851–1854

Поступила в редакцию 07.05.2007 г.

Принята в печать 07.06.2007 г.