

© Ф. Клим, 2007
УДК 616.61-089.843-08

Ф. Клим

ТАКРОЛИМУС ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ. СООБЩЕНИЕ II

V.Kliem¹

TACROLIMUS IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Нефрологический Центр Нижней Саксонии, Ганновер–Мюнден, Германия

Ключевые слова: такролимус, почечная недостаточность, трансплантация почки.

Key words: tacrolimus, renal failure, kidney transplantation.

1. Такролимус в первичной иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки

1.1. Ранние исследования. Использование такролимуса в первичной иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки было изучено в нескольких пилотных исследованиях, проведенных в Европе, США и Японии [1–6], в том числе в сравнении со стандартными иммуносупрессивными режимами, включающими циклоспорин.

Первые подобные исследования, выполненные в Японии более 15 лет назад [1, 2], показали, что острого отторжения трансплантата в течение первых 12 недель после пересадки почки не наблюдалось у 54,3% пациентов на терапии циклоспорином и у 63,8% на терапии такролимусом. Два моноцентровых сравнительных исследования были инициированы в США [3, 4], в одном из них оценивалась эффективность и переносимость такролимуса в сравнении с циклоспорином [3], а в другом сравнивалась терапия такролимусом в сочетании с низкими дозами кортикостероидов (двухкомпонентная схема) и тот же режим с добавлением азатиоприна (трехкомпонентная схема) [4]. Первое исследование показало, что такролимус превосходил циклоспорин по способности предотвращать острое отторжение трансплантата и был по меньшей мере эквивалентен циклоспориному в отношении показателей выживаемости пациентов (96% и 89%) и трансплантатов (82% и 79%, соответственно) [3]. В исследовании, сравнивавшем двух- и трехкомпонентную схему, не было отмечено различий в частоте острых отторжений и в выживаемости больных и трансплантатов [4].

В другом американском исследовании [5] 130 больных наблюдались в течение 6 недель после трансплантации почки с целью определения минимальной концентрации такролимуса в крови, обеспечивающей максимальную эффективность препарата при наименьшей токсичности. Это исследование показало значительно более низкую частоту острого отторжения трансплантата в группе, получавшей такролимус, по сравнению с циклоспорином (14% и 32%, соответственно; $p=0,048$). Однако частота побочных эффектов, делавших необходимым снижение дозы препарата, увеличивалась с возрастанием концентрации такролимуса в крови ($p=0,04$). Авторы пришли к заключению, что для достижения оптимального результата лечения минимальная концентрация такролимуса в цельной крови (C_0) должна поддерживаться на уровне 5-15 нг/мл [5]. В 6-недельном европейском многоцентровом исследовании [6] также была продемонстрирована тенденция к снижению частоты острого отторжения у больных на терапии такролимусом, по сравнению с циклоспорином (19,4% и 31,3%, соответственно). Такролимус назначался в начальной дозе 0,3 мг/кг/сут. с последующей адаптацией дозы для поддержания C_0 на уровне 10-20 нг/мл.

С учетом эффектов терапии и рекомендаций по дозировке, полученных в вышеупомянутых пилотных исследованиях, два крупных многоцентровых рандомизированных исследования с периодом наблюдения 12 месяцев были инициированы в Европе [7] и США [8]. Европейское исследование проводилось в 15 центрах в 7 европейских странах и включало 448 больных после трансплантации почки в возрасте 18-72 лет. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для терапии такролимусом ($n=303$) или с использованием стандартного режима, включавшего циклоспорин ($n=145$). Американское исследование включало 412 боль-

¹ В статье данного автора «Такролимус при трансплантации почки. Сообщение I» (Нефрология, 2007, т. 11, N2) англоязычное написание имени и фамилии автора было приведено неверно. Приносим V. Kliem свои извинения.

Частота острого отторжения и выживаемость пациентов и трансплантатов в европейском исследовании: результаты 12-месячного наблюдения

	Такролимус (n=303)	Циклоспорин (n=145)	p
Острое отторжение (подтвержденное биопсией), %	24,1	43,4	<0,001
Стероид-резистентное острое отторжение, %	10,2	20,7	0,004
Выживаемость больных, %	93,0	96,5	ns
Выживаемость трансплантатов, %	82,5	86,2	ns

Частота острого отторжения и выживаемость пациентов и трансплантатов в американском исследовании: результаты 12-месячного наблюдения

	Такролимус (n=205)	Циклоспорин (n=207)	p
Острое отторжение (подтвержденное биопсией), %	30,7	46,4	0,001
Выживаемость больных, %	95,6	96,6	ns
Выживаемость трансплантатов, %	91,2	87,9	ns

ных, рандомизированных для лечения такролимусом (n=205) или циклоспорином (n=207).

В европейском исследовании [7] средняя начальная доза такролимуса составляла 0,26 мг/кг/сут., а циклоспорина 6,9 мг/кг/сут. с последующей коррекцией дозы для поддержания C_0 в течение первых 3 месяцев после трансплантации на уровне 10-20 и 100-300 нг/мл, соответственно. На сроках от 3 до 12 месяцев после трансплантации поддерживались более низкие значения C_0 : 5-15 нг/мл для такролимуса и 100-150 нг/мл для циклоспорина. Режим приема азатиоприна и кортикостероидов был одинаков в обеих группах. В американском исследовании [8] такролимус назначался в средней начальной дозе 0,2 мг/кг/сут. с поддержанием C_0 10-25 нг/мл в течение первых 3 месяцев. Средняя начальная доза циклоспорина составляла 9,2 мг/кг/сут. Все пациенты получали индукционную терапию антилимфоцитарными препаратами, азатиоприн и кортикостероиды.

Оба исследования показали существенное снижение частоты подтвержденных биопсией острых кризов отторжения трансплантата при терапии такролимусом (табл. 1, 2). В европейском исследовании в группе, получавшей такролимус, отмечалась также значительно более низкая частота острого отторжения, резистентного к терапии кортикостероидами (табл. 1). Более выраженное иммуносупрессивное действие такролимуса отражалось и в значительно меньшей, по сравнению с циклоспорином, потребности в терапии антителами для лечения острого отторжения как в американском (10,7% и 25,1%, соответственно; $p<0,001$), так и в

европейском исследовании (7,9% и 17,9%; $p=0,003$). Существенных различий в выживаемости пациентов и трансплантатов между группами, получавшими такролимус или циклоспорин, не было в обоих исследованиях. Однако в американском исследовании отмечалась тенденция к снижению числа случаев утраты функции трансплантатов при терапии такролимусом (4,9%), по сравнению с циклоспорином (9,2%).

Таким образом, все ранние исследования и оба крупных многоцентровых исследования при первичной трансплантации почки показали более низкую частоту острого отторжения трансплантата на терапии такролимусом, но выживаемость пациентов и трансплантатов между группами, получавшими циклоспорин или такролимус, существенно не различалась как через 1 год [7, 8], так и через 4 года наблюдения в европейском [9] и 3 года наблюдения в американском [10] исследованиях.

1.2. Современные исследования. Актуальные тенденции в иммуносупрессивной терапии включают раннюю отмену или первичный отказ от применения кортикостероидов с целью уменьшения побочных эффектов стероидной терапии, а также поиск новых режимов лечения, направленных на улучшение результатов трансплантации. Такролимусу отводится важная роль в этих терапевтических схемах.

1.2.1. Ранняя отмена или первичный отказ от кортикостероидной терапии. Побочные эффекты стероидной терапии после трансплантации почки хорошо известны и включают прибавку веса, появление остеопении и остеонекрозов, развитие катаракты, образование экхимозов, задержку роста у детей, и, что особенно клинически важно, появление или прогрессирование артериальной гипертензии, гиперлипидемии и нарушений углеводного обмена, ведущих к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Ранние рандомизированные исследования, изучавшие режимы иммуносупрессии с быстрой отменой или вообще без использования глюкокортикостероидов после трансплантации почки, показали, что частота острого отторжения увеличивается в несколько

раз по сравнению с контрольной группой [10,12]. Однако результаты недавно опубликованного метаанализа свидетельствуют о том, что у больных, находящихся на трехкомпонентном режиме терапии (ингибитор кальциневрина, микофенолата мофетил (ММФ) и глюкокортикостероиды), стероиды могут быть отменены без увеличения риска ранней утраты трансплантата [13].

В исследовании COSTAMP (Comparison Of Steroid Withdrawal from Triple Regimens Containing either Azathioprine or MMF and Prograf) 496 пациентов были рандомизированы для терапии такролимусом/ММФ/стероидами (Так/ММФ, $n=243$) или такролимусом/азатиоприном/стероидами (Так/Аза, $n=246$) [14,15]. Начальная доза такролимуса составляла 0,2 мг/кг/сут. в обеих группах. Суточная доза стероидов снижалась с 20 мг (день 2) до 5 мг (день 43). Через 6 месяцев наблюдения выживаемость трансплантатов составила 95,1% в группе Так/ММФ и 93,5% в группе Так/Аза, а выживаемость больных – 98,4% в обеих группах (по 4 случая смерти в каждой из групп). Частота подтвержденных биопсией эпизодов острого отторжения была 18,9% в группе Так/ММФ и 26,9% в группе Так/Аза ($p=0,038$); частота резистентного к терапии кортикостероидами острого отторжения – 2,1% и 4,9%, соответственно ($p=ns$). В каждой из групп отмечалось 2 случая утраты трансплантатов в результате отторжения. Один пациент в группе Так/ММФ и 11 больных в группе Так/Аза были переведены на альтернативный режим терапии. У больных, у которых исходная схема иммуносупрессии не была изменена в течение первых 3 месяцев после трансплантации и креатинин сыворотки не превышал 160 мкмоль/л, протоколом разрешалась отмена стероидов. В соответствии с этим стероиды были отменены у 147 больных (60,5%) в группе Так/ММФ и у 120 больных (48,8%) в группе Так/Аза ($p<0,01$). В период с 4 по 6 месяцев после трансплантации частота подтвержденных биопсией случаев острого отторжения составила 2,7% (Так/ММФ–стероиды), 0,8% (Так/Аза–стероиды), 3,5% (Так/ММФ+стероиды) и 7,1% (Так/Аза+стероиды), свидетельствуя о том, что у большинства больных, получающих такролимус, стероиды могут быть без существенного риска отменены через 3 месяца после трансплантации. Функция трансплантата через 6 месяцев наблюдения была хуже у больных, все еще получавших стероиды: креатинин 227 мкмоль/л в группе Так/ММФ и 188 мкмоль/л в группе Так/Аза. У больных, у которых стероиды были отменены, креатинин через 6 месяцев был на уровне 122,8 мкмоль/л (Так/ММФ) и 119,2 мкмоль/л (Так/Аза). У этих больных требовались

также меньшие дозы такролимуса для поддержания его терапевтической концентрации в крови.

В исследовании THOMAS (Tacrolimus Halt Of MMF And Steroids) 833 больных после трансплантации почки из 47 европейских центров были рандомизированы в 3 группы [16]. В первые 3 месяца все больные получали трехкомпонентную терапию, включавшую такролимус (C_0 5-15 нг/мл), глюкокортикостероиды (10 мг/сут.) и ММФ (1 г/сут.). Начиная с 92 дня, больные или продолжали получать трехкомпонентную терапию (контрольная группа, $n=277$), или прекращали прием стероидов ($n=279$), или прекращали прием ММФ ($n=277$). Суррогатными маркерами долгосрочного положительного эффекта были изменения в липидном спектре крови и частота гематологических, гастроинтестинальных и инфекционных осложнений. Все 3 схемы лечения существенно не различались в отношении частоты развития острого отторжения трансплантата (17,0%, 15,1% и 14,8%; $p=0,744$). Снижение общего холестерина между 4 и 6 месяцами терапии было значительно более выражено в группе, в которой были отменены стероиды ($p<0,001$). Лейкопения, клинически значимая цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, анемия и диарея были менее часты в группе, где был отменен ММФ. Средний уровень креатинина сыворотки не различался существенно между группами на протяжении всего периода наблюдения. Между 4 и 6 месяцами после трансплантации острое отторжение несколько чаще встречалось в группе после отмены стероидов (5,9%), чем в группе после отмены ММФ (1,8%) или на трехкомпонентной терапии (0,9%). Однако на более поздних сроках при общей продолжительности наблюдения 36 месяцев во всех группах отмечался лишь минимальный риск развития острого отторжения (0,6% – трехкомпонентная схема, 1,7% – после отмены стероидов, 1,1% – после отмены ММФ) и очень хорошая выживаемость как пациентов (98,2% – трехкомпонентная схема, 99,3% – после отмены стероидов, 98,2% – после отмены ММФ), так и трансплантатов (94,2%, 92,8% и 92,4%, соответственно) [17].

Исследование CARMEN (DaClizumab, TAcRolimus, Mycophenolate, StEroids Withdrawal vs StaNdard Therapy) – открытое, рандомизированное, многоцентровое исследование на параллельных группах больных – сравнивало эффективность и безопасность иммуносупрессивных схем даклизумаб/такролимус/ММФ (Дакли/Так/ММФ, $n=260$) и такролимус/ММФ/кортикостероиды (Так/ММФ/стероиды, $n=278$) в течение первых 6 месяцев после трансплантации почки [18]. В итоге 202 пациента

(77,7%) из группы Дакли/Так/ММФ не получали поддерживающей терапии стероидами в течение всего исследования. Выживаемость больных через 6 месяцев составила 98,1% в группе Дакли/Так/ММФ и 98,9% – в группе Так/ММФ/стероиды, выживаемость трансплантатов – 91,9% и 95,7%, соответственно ($p=0,064$). Частота подтвержденного биопсией острого отторжения трансплантата была 16,5% в обеих группах. Функция почек была сопоставима в обеих группах: медиана креатинина сыворотки 125,0 мкмоль/л (Так/ММФ/стероиды) и 131,0 мкмоль/л (Дакли/Так/ММФ, $p=0,277$). Частота побочных эффектов терапии в целом также не различалась между группами. Однако в группе, не получавшей стероиды, значительно реже отмечались новые случаи сахарного диабета, требовавшего терапии инсулином (0,4%), по сравнению с больными на схеме, включавшей стероиды (5,4%; $p=0,003$). Средняя концентрация общего холестерина увеличилась, по сравнению с исходным значением, на 0,19 ммоль/л при терапии стероидами, в то время как у больных, не получавших стероиды, наблюдалось снижение этого показателя на 0,19 ммоль/л ($p=0,005$).

В исследовании ATLAS (Antibody, Tacrolimus And Steroid Withdrawal) 451 пациент после пересадки почки из 21 европейского центра был рандомизирован в контрольную группу, получавшую трехкомпонентную терапию (такролимус, ММФ, стероиды) или в одну из двух групп без терапии стероидами [19,20]. Исследование продемонстрировало, что при использовании схем, включающих такролимус, иммуносупрессивная терапия без применения стероидов может успешно проводиться как в комбинации такролимус+ММФ, так и в качестве монотерапии такролимусом после предварительной индукции базиликсимабом: во всех группах отмечалась очень высокая выживаемость, как трансплантатов, так и пациентов через 6 месяцев после трансплантации. Терапия без использования кортикостероидов, однако, сопровождалась значительным увеличением частоты эпизодов острого отторжения трансплантата. Это частично объяснялось очень низким числом (8,2%) острых отторжений в контрольной группе (Так/ММФ/стероиды). Проведенный анализ не смог выявить причин такой высокой эффективности этой трехкомпонентной схемы в данном исследовании (в других исследованиях при использовании этой же схемы острое отторжение отмечалось в 15-25% случаев). В большинстве случаев острое отторжение было умеренно выраженным и успешно купировалось стероидами, так что стероид-резистентное отторжение во всех 3 группах встречалось редко

(2,0-5,2%) и явилось причиной утраты трансплантата только у 2 пациентов в каждой группе. При монотерапии такролимусом отмечалось меньше случаев сахарного диабета (определенного как необходимость в терапии инсулином в течение >30 дней) и дислипидемии, что подтверждало связь этих нарушений с применением стероидов в контрольной группе. Меньшая частота диареи и ЦМВ инфекции при монотерапии такролимусом также подтверждала, что оба эти осложнения являются следствием сопутствующей терапии ММФ, проводившейся в двух других группах.

Таким образом, отмена кортикостероидов в исследовании THOMAS и первичная иммуносупрессия без применения стероидов в исследованиях CARMEN и ATLAS сопровождалась выраженным, клинически значимым снижением артериального давления, холестерина сыворотки и улучшением показателей углеводного обмена. Можно предполагать, что эти положительные эффекты в долгосрочной перспективе приведут к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных после трансплантации почки.

1.2.2. Современные иммуносупрессивные режимы. Усовершенствование режимов иммуносупрессивной терапии продолжает быть предметом активных научных исследований. Недавно законченное исследование SYMPHONY являлось рандомизированным, открытым исследованием, проводившимся в 83 центрах в 15 странах. Сравнивались стандартная трехкомпонентная схема иммуносупрессии с 3 другими схемами, в которых ингибиторы кальциневрина применялись в низких дозах или вообще не использовались. Пока не опубликованные результаты этого исследования были представлены на последнем Всемирном трансплантологическом конгрессе [21]. В исследование было включено 1645 больных после первичной трансплантации почки в возрасте 18-75 лет. Доля трансплантаций от живого донора составила 35,7%. HLA-несовместимость наблюдалась в среднем по 2,96 локусам, 68,3% больных имели несовместимость по крайней мере по одному HLA-DR локусу. В 13,8% случаев имела место трансплантация почки от ЦМВ-положительного донора ЦМВ-отрицательному реципиенту.

После пересадки больные получали, наряду с кортикостероидами и ММФ, или стандартную дозу циклоспорина (C_0 150-300 нг/мл в течение первых 3 месяцев и 100-200 нг/мл в дальнейшем), или низкие дозы такролимуса (C_0 3-7 нг/мл), сиролимуса (C_0 4-8 нг/мл) или циклоспорина (C_0 50-100 нг/мл). Во всех группах с низкой дозировкой иммуносуп-

рессантов дополнительно проводилась индукционная терапия даклизумабом. Популяция intention-to-treat включала 1584 пациента, наблюдавшихся в рамках исследования в течение 12 месяцев.

Первичным конечным пунктом являлась скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта, через 12 месяцев после трансплантации. Вторичные конечные пункты включали подтвержденное биопсией острое отторжение трансплантата, уровень выживаемости трансплантатов и пациентов и переносимость терапии после 12-месячного срока наблюдения.

На режиме с низкой дозировкой такролимуса наблюдалась значительно более высокая СКФ через 12 месяцев после трансплантации, чем при использовании всех других иммуносупрессивных режимов, которые сравнивались в рамках этого исследования. Кроме того, низкодозированный такролимус обладал большим протективным эффектом в предотвращении острого отторжения, по сравнению с другими режимами, и по меньшей мере одинаковой эффективностью в отношении выживаемости трансплантатов и пациентов.

Иммуносупрессивная схема с использованием низкодозированного такролимуса также имела определенные преимущества в смысле переносимости терапии: у пациентов, получавших такролимус, отмечалась сходная с другими группами или более низкая общая частота инфекционных осложнений и частота образования лимфоцел. Однако терапия такролимусом была связана с большей частотой развития диареи и сахарного диабета.

Авторы исследования пришли к заключению, что иммуносупрессивная схема, включающая индукцию даклизумабом, ММФ, низкодозированный такролимус и кортикостероиды, обеспечивает оптимальный баланс между эффективностью и побочными эффектами терапии.

1.2.3 Перспективные схемы терапии. Одним из перспективных протоколов, разрабатываемых с целью улучшения результатов трансплантации, является комбинация такролимуса и сиролимуса. Рандомизированное открытое сравнительное исследование TERRA (Tacrolimus Evaluation in Renal Transplantation with Rapamycin) проводилось на параллельных группах в 72 центрах в 15 европейских странах и в 3 центрах в Австралии [22], срок наблюдения составлял 6 месяцев. Изучалась эффективность комбинации такролимуса с двумя различными дозами сиролимуса: 2 мг/сут. (СИР-2, n=325) и 0,5 мг/сут. (СИР-0,5; n=325), по сравнению с этаблированной комбинацией такролимус+ММФ в дозе 1 г/сут. (ММФ, n=327). Частота подтвержденных биопсией острых отторжений

была ниже в группе СИР-2 (15,7%), по сравнению с СИР-0,5 (25,2%; $p=0,003$) и ММФ (22,3%; $p=0,036$). Между режимами ММФ и СИР-0,5 различий по этому показателю не было. Частота резистентных к стероидной терапии острых отторжений была сходна во всех 3 группах. Шестимесячная выживаемость трансплантатов составила 91,0% (СИР-2), 92,6% (СИР-0,5) и 92,4% (ММФ); соответствующие показатели выживаемости пациентов – 98,1%, 97,8% и 97,9%. Большее число пациентов из группы СИР-2 преждевременно прекратили участие в исследовании (70 больных, 21,5%), по сравнению с СИР-0,5 (49 больных, 15,1%) и ММФ (48 больных, 14,7%). Основными причинами этого во всех 3 группах были побочные эффекты терапии. Гиперлипидемия ($p<0,001$), артериальная гипертензия ($p=0,030$), лимфоцел ($p=0,022$) и нарушения углеводного обмена ($p=0,039$) значительно чаще встречались у больных из группы СИР-2, по сравнению с получавшими ММФ. Лейкопения ($p=0,023$) и диарея ($p=0,010$) наблюдались существенно чаще в ММФ группе. Среди больных без предсуществующих нарушений обмена глюкозы значительно большее число случаев развития сахарного диабета отмечалось в группе СИР-2 (СИР-2 15,2%; СИР-0,5 6,8%; ММФ 9,5%). Злокачественных опухолевых заболеваний в группах СИР-0,5 и ММФ не отмечалось. В группе СИР-2 у двух больных развилось посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание. Авторы пришли к заключению, что комбинация сиролимуса в дозе 2 мг/сут. с такролимусом ведет к уменьшению числа острых отторжений, но ценой большего числа побочных эффектов. Для дальнейшего изучения этой комбинации было проведено еще одно исследование (RESTORE). Это многоцентровое, рандомизированное открытое клиническое исследование сравнивало комбинацию такролимус+сиролимус (в начальной дозе 2 мг/сут.) с комбинацией такролимус+ММФ (в начальной дозе 2 г/сут.) у больных после трансплантации почки. Результаты исследования будут опубликованы в ближайшем будущем.

2. Перевод больного с терапии циклоспорином на такролимус

Наиболее частыми показаниями для изменения режима иммуносупрессии и перевода больного с циклоспорин-содержащей схемы на схему с использованием такролимуса являются: острое отторжение трансплантата, резистентное к терапии стероидами и/или антителами, хроническое отторжение трансплантата, хроническая дисфункция трансплантата, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, гипертрихоз и гиперплазия десен.

2.1. Клинический случай. Шестидесятилетнему мужчине в декабре 1994 г. была произведена трансплантация трупной почки. До этого больной в течение 9 лет находился на хроническом гемодиализе, причиной развития терминальной почечной недостаточности у него был хронический бактериальный интерстициальный нефрит на почве мочекаменной болезни. Пациенту была трансплантирована почка от 46-летнего донора мужского пола с нормальной функцией почек на момент смерти. Несовместимость по системе HLA отмечалась только по двум локусам. Исходная иммуносупрессивная терапия включала, в соответствии со стандартами того времени, циклоспорин в дозе 10 мг/кг/сут. и кортикостероиды. В течение первых двух дней после трансплантации больной выделял в сутки 3-4 л мочи. На 3-й день диурез снизился до 1,2 л/сут. Биопсия трансплантата выявила острое интерстициальное отторжение. После трехдневной внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном (500 мг) диурез возрос. К схеме иммуносупрессии был добавлен азатиоприн (рисунок). На 7-й день экскреция мочи вновь уменьшилась до 600 мл/сут. Повторная биопсия показала сохраняющееся интерстициальное отторжение трансплантата без признаков сосудистого отторжения. Была проведена терапия ОКТЗ (5 мг/сут.) в течение 8 дней, после чего диурез нормализовался и креатинин сыворотки снизился до 260 мкмоль/л.

Однако через 3 дня после окончания терапии ОКТЗ вновь развилась олигурия и отмечалось резкое повышение креатинина сыворотки. Третья био-

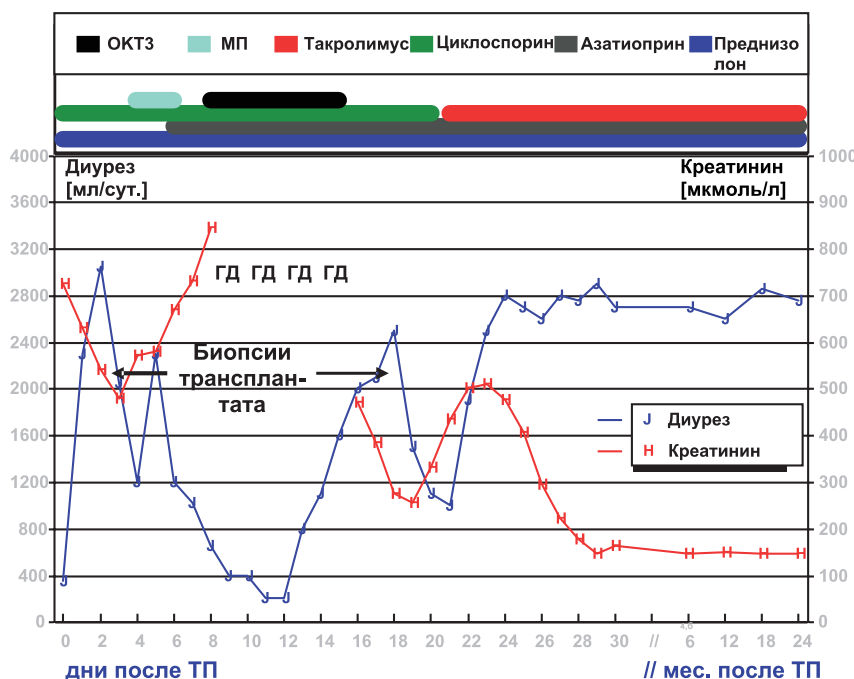
псия трансплантата подтвердила все еще сохраняющееся фокальное интерстициальное отторжение. Циклоспорин был заменен на такролимус (0,13 мг/кг/сут.). Минимальная концентрация такролимуса в цельной крови (C_0) через 7 дней после начала терапии составила 10,4 нг/мл. Через два дня после начала приема такролимуса диурез возрос и креатинин сыворотки начал снижаться (см. рисунок). Начиная с 30-го дня после трансплантации и в течение последующих 2,5 лет наблюдения креатинин оставался на уровне 130-170 мкмоль/л при стабильном диурезе. Иммуносупрессивная терапия включала преднизолон 7,5 мг/сут., азатиоприн 150 мг/сут. и такролимус (C_0 5-8 нг/мл; суточная доза около 0,07 мг/кг).

2.2. Острое отторжение трансплантата. Перевод с циклоспорина на такролимус является эффективным методом терапии в случаях отторжения, которые резистентны к терапии стероидами и антителами, а также как альтернатива терапии антителами.

Европейское многоцентровое проспективное исследование, сравнивавшее микроэмульсию циклоспорина (ЦИК-МЕ) и такролимус у больных после трансплантации почки, включало 61 больного в группе, получавшей такролимус, и 58 больных в ЦИК-МЕ группе [23]. Наиболее частой причиной преждевременного прекращения участия в исследовании был перевод больных на альтернативную схему терапии (такролимус 3,3%, ЦИК-МЕ 34,5%). Частота рецидивирующих, подтвержденных биопсией отторжений была значительно ниже в груп-

пе получавших такролимус (8,8%), по сравнению с ЦИК-МЕ группой (34,1%; $P=0,002$). Через 3 месяца отсутствие подтвержденного биопсией повторного эпизода острого отторжения (при оценке методом Kaplan-Meier) наблюдалось у 89,1% (такролимус) и 61,4% (ЦИК-МЕ, $p=0,002$), а отсутствие неэффективности терапии (определенной как утрата функции трансплантата, повторный эпизод острого отторжения или прекращение участия в исследовании) – у 72,6% и 43,0%, соответственно ($p=0,005$).

Мы также показали, что при остром отторжении, резистентном к кортикостероидам и/или ОКТЗ, терапия такролимусом была изначально успешной у 79% (56/71) пациентов [24]. Успех терапии у



Терапия такролимусом у пациента с резистентным к стероидам и ОКТЗ острым отторжением почечного трансплантата.

больных с острым интерстициальным отторжением (83%) не отличался существенно от результатов у больных с преимущественно сосудистым отторжением (73%). Функция трансплантата оставалась стабильной на протяжении периода наблюдения (в среднем 25 месяцев) у 49 из 56 (87,5%) успешно леченных пациентов. Креатинин сыворотки у этих больных снизился с 371 ± 169 мкмоль/л к моменту перевода на такролимус до 199 ± 64 мкмоль/л/л через 6 месяцев и оставался стабильным на уровне 167 ± 65 мкмоль/л при длительном наблюдении, свидетельствуя о хороших отдаленных результатах терапии острого отторжения такролимусом [24].

В Питтсбургском исследовании [25] 169 больных с сохраняющимся отторжением на базовой терапии циклоспорином были переведены на такролимус. Эта тактика была успешной у 125 из 169 (74%) пациентов, которые сохранили функцию трансплантата со средним уровнем креатинина $2,3 \pm 1,1$ мг/дл. Функция почки значительно улучшилась ($p=0,01$), по сравнению с исходной до начала терапии такролимусом, уже через 1 месяц после начала этой терапии, и уровень креатинина оставался значительно более низким на протяжении периода наблюдения (в среднем $30,0 \pm 2,4$ месяца; медиана 36,5; разброс значений от 12 до 62 месяцев) [25]. Из 144 больных, получавших антитимоцитарные препараты до перевода на такролимус, лечение отторжения такролимусом было успешным у 117 (81%), но отмечалась высокая частота инфекционных осложнений, вероятно, из-за высоких доз такролимуса (стартовая доза около 0,3 мг/кг/сут.), использованных в этом исследовании. Авторы также обнаружили, что у пациентов, переведенных на такролимус в течение первых 6 месяцев после трансплантации, успех терапии наблюдался значительно чаще, чем у больных, получивших этот препарат на более поздних сроках (77% и 50%, соответственно, $p=0,006$). Кроме того, успех терапии был отмечен у 84% из 81 больного с креатинином сыворотки <3 мг/дл на момент перевода на такролимус, и у 73% из 60 больных с креатинином ≥ 3 мг/дл. В другом американском многоцентровом исследовании [26] эффективность перевода на такролимус (81% больных имели рефрактерное отторжение) была следующей: 71% – улучшение и 11% – стабилизация функции трансплантата.

Таким образом, эффективность перевода с циклоспорины на такролимус при остром отторжении трансплантата (включая рефрактерное к терапии стероидами и антителами отторжение) составляет около 80%. Эффективность этой терапии выше

при более сохранной функции трансплантата. Важно подчеркнуть также, что если перевод на такролимус происходит на ранних сроках после трансплантации, то эффект лечения лучше (более высокая эффективность и меньший риск развития повторного эпизода отторжения).

2.3. Хроническая нефропатия трансплантата. Прогрессирующая хроническая дисфункция трансплантата в настоящее время является наиболее частой причиной развития терминальной недостаточности трансплантированной почки. Вместо классического термина «хроническое отторжение» сейчас обычно используется термин «хроническая нефропатия трансплантата» (ХНТ), подчеркивающий роль неиммунологических факторов в развитии этой патологии [27]. Снижение функции почки часто сопровождается развитием артериальной гипертензии и увеличением протеинурии. При биопсии трансплантата у этих больных выявляются такие хронические изменения, как фиброз и утолщение интимы артерий, интерстициальный фиброз и канальцевая атрофия. В патогенезе ХНТ играет роль много факторов, как иммунных (хроническое отторжение), так и неиммунных (например, гемодинамические и метаболические нарушения) [28]. Биопсия трансплантата помогает дифференцировать различные причины ХНТ, но при этом хроническую токсичность ингибиторов кальциневрина трудно отличить от хронического отторжения, тем более что оба эти патологических процесса часто сосуществуют в одном и том же трансплантате. *De novo* фиброз и утолщение интимы артерий, гломерулопатия, гломерулит, капилляропатия и отсутствие других причин для развития ХНТ свидетельствуют о наличии хронического отторжения [29].

Так как такролимус положительно влияет на некоторые факторы, ведущие к развитию ХНТ, R. Pretagostini и соавт. изучили безопасность и эффективность перевода больных с циклоспорины на такролимус в группе из 14 трансплантированных больных с гистологически подтвержденной ХНТ [30]. Выживаемость трансплантатов при этом составила 100%. В течение 12 месяцев после конверсии в группу в целом креатинин снизился с 2,8 до 2,35 мг/дл ($F=11,6$; $p=0,002$) и протеинурия уменьшилась с 3,2 до 1,3 г/сут. ($F=25,66$; $p=0,00006$), прогрессирующее повышение уровня креатинина и нарастание протеинурии наблюдалось только у одного из 14 больных. Среднее артериальное давление снизилось со 113 до 100 мм рт. ст. ($F=7,94$; $p=0,007$). Эпизодов острого отторжения, инфекций и злокачественных новообразований не отмечалось. M. Meier и соавт. [31] также наблюдали, что перевод с циклоспорины на такролимус у больных

с ХНТ ведет к улучшению функции трансплантата. Из 46 пациентов с подтвержденным биопсией диагнозом ХНТ 24 были переведены на такролимус, а 22 оставались на терапии циклоспорином. Креатинин сыворотки снизился в группе, получавшей такролимус, в то время как в группе, получавшей циклоспорин, наблюдалось существенное нарастание этого показателя [31].

В другом исследовании 197 больных с ХНТ были рандомизированы в соотношении 2:1 для перевода на такролимус (131) или для продолжения терапии циклоспорином (66) [32]. Через 24 месяца у больных, полностью выполнивших протокол исследования (126 такролимус, 60 циклоспорин) отмечались следующие результаты. По сравнению с группой, продолжавшей получать циклоспорин, терапия такролимусом привела к улучшению функции трансплантата (медиана креатинина сыворотки 2,6 и 2,3 мг/дл, соответственно, $p=0,01$), улучшению липидного спектра крови (медиана общего холестерина 201,5 и 165,5 мг/дл, $p=0,004$; общий холестерин >200 мг/дл у 50,0% и 17,7% больных, соответственно, $p=0,002$) и меньшей частоте кардиоваскулярных осложнений (24,3% и 5,6%, $p=0,002$). У больных, продолжавших получать циклоспорин, креатинин сыворотки увеличился в течение 24 месяцев наблюдения на 0,3 мг/дл, в то время как у пациентов, переведенных на такролимус, отмечалось снижение креатинина на 0,1 мг/дл ($p=0,003$). Различий между группами в метаболизме глюкозы, включая впервые выявленный сахарный диабет, не наблюдалось. Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном в университетской клинике Уэлса в Кардиффе (Великобритания) [33].

2.4. Лечение отторжения почечного трансплантата у детей. Исследователи из Питтсбурга (США) сообщили об успешном переводе на такролимус 24 детей после трансплантации почки [34]. У 19 больных, у которых причиной изменения схемы иммуносупрессии было резистентное отторжение, выживаемость трансплантата составила 75% через 1 год и 68% через 2 года, терапия была расценена как успешная в 74% случаев. Кроме того, лечение было успешным также у 2 из 4 пациентов, переведенных на такролимус по причине развития протеинурии. Кортикостероиды удалось отменить у 4 больных [34].

В Ганновере (Германия) такролимус также успешно применялся в терапии отторжения трансплантата с 1990 г. [35]. Одиннадцать детей (12 трансплантатов), средний возраст 8,6 лет, были переведены на лечение такролимусом из-за острого, стероид-резистентного отторжения ($n=8$), хрониче-

ского отторжения ($n=2$) или нефротоксичности циклоспорина ($n=1$), причем 8 трансплантатов к моменту перевода на такролимус не функционировали. После перехода на такролимус функция трансплантата стабилизировалась у 8 из 12 больных. Такролимус был также успешно использован у 8 из 10 детей в терапии острого отторжения, резистентного к ОКТЗ [36].

С целью изучения показаний и эффективности перевода трансплантированных детей с циклоспорина на такролимус в 119 педиатрических трансплантационных центрах США был проведен анкетный опрос. Пригодные для анализа данные были получены из 52 центров (44%) и включали информацию о 1815 почечных трансплантатах. Показаниями для перевода на такролимус были острое отторжение, резистентное к терапии циклоспорином, стероидами или антителами, непереносимость циклоспорина и отрицательные побочные косметические эффекты. После перевода на такролимус у большинства больных отмечались стабилизация или улучшение функции трансплантата [37]. Возможность значительного снижения дозы или отмены глюкокортикостероидов после перевода на такролимус с целью профилактики нарушений роста, косметических осложнений и других отрицательных побочных эффектов стероидов является особенно важным у педиатрических пациентов [38].

2.5. Гемолитически-уремический синдром (ГУС). Индуцированный циклоспорином ГУС и тромботическая микроангиопатия (ТМА) являются редкими, но тяжелыми осложнениями, часто приводящими к утрате функции трансплантата. В ряде исследований был показан положительный эффект перевода с циклоспорина на такролимус в случае рецидивирующих или впервые выявленных ГУС и ТМА [39–41]. Однако описаны также и случаи ГУС, развившиеся у больных на терапии такролимусом [42,43].

2.6. Косметические осложнения. Среди других показаний к отмене циклоспорина и назначению такролимуса следует отметить косметические осложнения и кардиоваскулярные факторы риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия), связанные с циклоспорином. Косметические осложнения могут приводить к серьезным физиологическим и психологическим проблемам [44] особенно у молодых женщин при развитии гипертрихоза и гиперплазии десен. У большинства больных перевод на такролимус существенно снижает индексы кровоточивости и гиперплазии десен [45]. В другом открытом, проспективном, многоцентровом исследовании у 296 взрослых пациентов после трансплантации почки было показано, что гиперп-

лазия десен и гипертрихоз в значительной степени или полностью исчезли у 73% и 72% больных, соответственно [46].

2.7. Кардиоваскулярные факторы риска. Ряд европейских и североамериканских многоцентровых исследований продемонстрировал улучшение липидного состава крови и артериальной гипертензии после перевода трансплантированных больных с циклоспорина на такролимус. В частности, в зависимости от времени, прошедшего после такого изменения иммуносупрессии, была показана положительная динамика среднего АД: 119 ± 18 мм рт. ст. (до конверсии), 114 ± 19 мм рт. ст. (через 6 месяцев), 106 ± 12 мм рт. ст. (через 24 месяца, $p < 0,01$) и уровня LDL холестерина: 195 ± 57 мг/дл (до конверсии), 151 ± 48 мг/дл (через 6 месяцев), 145 ± 37 мг/дл (через 24 месяца, $p < 0,01$) [47]. В другом исследовании снижение систолического и диастолического АД и улучшение липидного спектра крови после перевода на такролимус привели к уменьшению степени кардиоваскулярного риска, оцениваемого по Фремингемской шкале, с $5,7 \pm 4,3$ до $4,8 \pm 5,3$ ($p < 0,05$) [48]. Аналогичные положительные эффекты были выявлены в крупном европейском исследовании: через 6 месяцев после начала терапии такролимусом гиперлипидемия и артериальная гипертензия умеренно улучшились у 59,1% и 63,5% больных и существенно улучшились или полностью исчезли у 29% и 25% [46]. В большом американском исследовании через 6 месяцев после перевода на такролимус уровень общего холестерина снизился на 16% ($p = 0,0031$), а LDL холестерина – на 25% ($p = 0,0014$), по сравнению с группой больных, получавших циклоспорин [49]. Интересно, что уровень АД и холестерина возвращается к исходному (до перевода с циклоспорина на такролимус) после того, как пациенты возобновляют прием циклоспорина [50].

М. Меер и соавт. [31] сравнили результаты перевода с циклоспорина на такролимус у пациентов с ХНТ. Для поддержания исходного АД в группе, получавшей такролимус, после 12 и 36 месяцев наблюдения требовалось значительно меньше антигипертензивных препаратов, чем в группе, получавшей циклоспорин. У 3 больных на такролимусе и 1 больного на циклоспорине развился сахарный диабет. LDL- холестерин через 12 месяцев наблюдения был ниже в группе, получавшей такролимус. Авторы пришли к заключению, что перевод с циклоспорина на такролимус у больных с ХНТ улучшает функцию трансплантата, снижает АД и уровень LDL холестерина. Все эти изменения могут приводить к улучшению долговременной выживаемости трансплантатов [31].

Благодарность. Автор благодарит Стаса Казакова (фирма Астеллас Россия, Москва) и Александра Набокова (Нефрологический Центр Нижней Саксонии, Ганновер-Мюнден, Германия) за многочисленные полезные комментарии и перевод статьи на русский язык.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Japanese FK-506 Study Group. Japanese study of FK-506 on kidney transplantation: Results of an early phase II study. *Transplant Proc* 1991; 23: 3071-3074
2. Japanese FK-506 Study Group. Japanese study of FK-506 on kidney transplantation: Results of late phase II study. *Transplant Proc* 1993; 25: 649-654
3. Shapiro R, Jordan M, Scantlebury VP et al. FK-506 in clinical kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 3056-3067
4. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP et al. Randomized trial of FK-506/prednisolone vs FK-506/azathioprine/prednisone after renal transplantation: Preliminary report. *Trans-plant Proc* 1993; 25: 669-672
5. Vincenti F, Laskow DA, Neylan JF et al. One-year follow-up of an open-label trial of FK-506 for primary kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1576-1581
6. Schleibner S, Krauss M, Wagner K et al. FK-506 versus cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection – European pilot study: six-week results. *Transplant Int* 1995; 8: 86-90
7. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK-506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64: 436-443
8. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH et al. 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
9. Mayer AD. Four-year follow-up of the European tacrolimus multicenter renal study. *Transplant Proc* 1999; 31[Suppl. 7A]: 27S-28S
10. Jensik SC. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplant Proc* 1998; 30: 1216-1218
11. Hricik DE, O'Toole MA, Schulak JA, Herson J. Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1300-1305
12. Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1910-1917
13. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernandez D. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 2004; 78: 1548-1556
14. Wlodarczyk Z, Walaszewski J, Perner F et al. Freedom from rejection and stable kidney function are excellent criteria for steroid withdrawal in tacrolimus-treated kidney transplant recipients. *Ann Transplant* 2002; 7: 28-31
15. Wlodarczyk Z, Walaszewski J, Perner F et al. Steroid withdrawal at three months after kidney transplantation: a comparison of two tacrolimus-based regimens. *Transplant Int* 2005; 18: 157-162
16. Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Squifflet JP et al. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 87-95
17. Pascual J, van Hooff JP, Salmela K et al. Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or

mycophenolate mofetil after renal transplant. *Transplantation* 2006; 82: 55-61

18. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 807-814

19. Vitko S, Klinger M, Salmela K et al. Two corticosteroid-free regimens – tacrolimus monotherapy after basiliximab administration and tacrolimus/mycophenolate mofetil – in comparison with a standard triple regimen in renal transplantation: results of the atlas study. *Transplantation* 2005; 80: 1734-1741

20. Kramer BK, Kruger B, Mack M et al. Steroid withdrawal or steroid avoidance in renal transplant recipients: focus on tacrolimus-based immunosuppressive regimens. *Transplant Proc* 2005; 37: 1789-1791

21. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. SYMPHONY: Comparing standard immunosuppression to low-dose cyclosporine, tacrolimus or sirolimus in combination with MMF, daclizumab and corticosteroids in renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6 [Suppl 2]: 83 (abstract)

22. Vitko S, Wlodarczyk Z, Kyloenen L et al. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: Results of a multicenter study. *Am J Transplant* 2006; 6: 531-538

23. Dudley CRK for the European Tacrolimus Renal Rejection Study Group. Conversion at first rejection: a prospective trial comparing cyclosporine microemulsion with tacrolimus in renal transplant recipients. 2001; 33: 1034-1035

24. 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 [Suppl. 7A]: 37S-40S

25. Jordan ML, Shapiro R, Vivas et al. Outcome of tacrolimus conversion therapy for renal allograft rejection: 5-year follow-up. *Transplant Proc* 1999; 31 [Suppl. 7A]: 81S-83S

26. Woodle ES, Thistlethwaite JR, Gordon JH et al. A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection: a report of the Tacrolimus Kidney Transplantation Rescue Study Group. *Transplantation* 1996; 62: 594-599

27. Almond PS, Matas A, Gillingham K et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752-756

28. Pascual M, Theruvath T, Kawai T et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580-590

29. Schreiber SL. Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* 1991; 251: 233-287

30. Pretagostini R, Rossi M, Colonnello M et al. Conversion from ciclosporin to tacrolimus in chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2001; 33: 1025-1026

31. Meier M, Nitschke M, Weidtmann B et al. Slowing the progression of chronic allograft nephropathy by conversion from cyclosporine to tacrolimus: a randomized controlled trial. *Transplantation* 2006; 81: 1035-40

32. Waid T for the CRAF Study Group. Tacrolimus as secondary intervention vs. cyclosporine continuation in patients at risk for chronic renal allograft failure. *Clin Transplant* 2005; 19: 573-580

33. Morris-Stiff GJ, Baboolal K, Dunstan F, Jurewicz WA. Conversion from cyclosporin (Neoral) to tacrolimus (Prograf) in renal allograft recipients with chronic graft nephropathy: Results of an observational study. *Transplant Int* 1999; 12: 288-292

34. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML et al. FK-506 in pediatric kidney transplantation – Primary and rescue experience. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 43-48

35. Latta K, Offner G, Oldhafer K et al. Tacrolimus nach Nierentransplantation bei Kindern. *Transplantationsmedizin* 1994; [Suppl]: 19 (abstract)

36. Corey HE, Tellis V, Schechner R, Greenstein SM. Improved renal allograft survival in children treated with FK 506 (tacrolimus) rescue therapy. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 720-722

37. Flynn JT, Bunchman TE, Sherbotie JR. Indications, results, and complications of tacrolimus conversion in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 439-446

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

39. Franz M, Regele H, Schmaldienst S et al. Posttransplant hemolytic uremic syndrome in adult retransplanted kidney graft recipients: advantage of FK506 therapy? *Transplantation* 1998; 66: 1258-1262

40. Morris-Stiff G, Talbot D, Balaji V et al. Conversion of renal transplant recipients from cyclosporin (Neoral) to tacrolimus (Prograf) for haemolytic uraemic syndrome. *Transplant Int* 1998; 11 [Suppl. 1]: S98-S99

41. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'Donovan R et al. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int* 1999; 55: 2457-2466

42. Lin CC, King KL, Chao YW et al. Tacrolimus-associated hemolytic uremic syndrome: a case analysis. *J Nephrol* 2003; 16: 580-585

43. Furlong T, Storb R, Anasetti C et al. Clinical outcome after conversion to FK 506 (tacrolimus) therapy for acute graft-versus-host disease resistant to cyclosporine or for cyclosporine-associated toxicities. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 26: 985-991

44. Busque S, Demers P, St-Louis G et al. Conversion from Neoral (cyclosporine) to tacrolimus of kidney transplant recipients for gingival hyperplasia or hypertrichosis. *Transplant Proc* 1998; 30: 1247-1248

45. Kohnle M, Lutkes P, Zimmermann U et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in renal transplant recipients with gum hyperplasia. *Transplant Proc* 1999; 31 [Suppl. 7A]: 44S-45S

46. Margreiter R, Pohanka E, Sparacino V et al. Open prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients experiencing cyclosporin-related side-effects. *Transplant Int* 2005; 18: 816-823

47. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus. A further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 59: 323-329

48. Artz MA, Boots JMM, Ligtenberg G et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant* 2004; 4: 937-945

49. McCune TR, Thacker LR, Peters TG et al. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 87-92

50. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 368-373

Поступила в редакцию 26.10.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.