

Роль мофетила микофенолата в арсенале современных иммуносупрессивных препаратов

Т.В. Корсакова

НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ

The role of mofetil mycophenolate in modern immunodepressive therapie

T.V. Korsakova

Ключевые слова: селлсепт, трансплантация почки, кризы отторжения, хроническое отторжение.

С тех пор как для иммуносупрессии были внедрены такие препараты, как циклоспорин А (СуА) и такролимус (FK 506), аллотрансплантация почки стала методом выбора для большинства больных с терминальной почечной недостаточностью. Это определяется тем, что в сравнении с традиционными преднизолоном и азатиопорином (Аза) СуА и FK 506 обладают более высокой иммунодепрессивной активностью при снижении опасности тяжелых, подчас фатальных побочных эффектов. Как следствие, широкое внедрение их в клиническую трансплантологию способствовало увеличению выживаемости больных и увеличению доли функционирующих трансплантатов. Однако будучи высокоэффективными иммуносупрессантами [31, 44], эти препараты вызывают ряд серьезных токсических побочных эффектов [26]. Так, в настоящее время хорошо известна нефротоксичность СуА [5, 54], которая проявляется снижением скорости клубочковой фильтрации, канальцевым ацидозом и гиперурикемией [5, 11, 54]. Описаны и характерные морфологические признаки этого нефротоксического эффекта [46, 54]. Более того, показано, что в отдаленной перспективе хроническое нефротоксическое действие СуА может способствовать развитию хронической недостаточности трансплантата.

Современная стандартная начальная иммуносупрессия включает в себя СуА, преднизолон и Аза. И тем не менее, после трансплантации почки в 40–80% случаев в раннем послеоперационном периоде возникает острое отторжение [1, 14, 39]. Последнее остается наиболее серьезной проблемой и является основной причиной потери трансплантата как в ранние, так и в поздние сроки после операции [21, 27, 39]. Будучи одним из основных факторов риска хронического отторжения, оно способствует ухудшению отдаленной выживаемости трансплантированного органа [8]. Современная терапия острого отторжения, включающая большие дозы кортикостероидов и антилимфоцитарные препараты, позволяет полностью купировать это осложнение только примерно в 80% случаев [3, 8].

Кроме того, антилимфоцитарные препараты крайне дороги и, что весьма существенно, имеют ряд серьезных побочных действий, увеличивающих риск фатальных осложнений. Именно эти факторы определяют непрекращающийся поиск новых иммуносупрессивных агентов и совершенствование тактики их применения. Одним из таких новых подходов является внедрение в практику клинической трансплантологии мофетила микофенолата.

Мофетила микофенолат (ММФ) – морфолино-этиловый эфир микофеноловой кислоты является ферментативным продуктом гриба *Penicillium* [50], активным метаболитом которого является микофеноловая кислота (МФК). МФК была открыта в 1960 годах и изучалась изначально как антибактериальный, антинеопластический и антипсориазный препарат [24]. Позднее ее стали применять в трансплантологии в качестве иммуносупрессанта [25, 30, 63].

Механизм действия, фармакокинетика, фармакодинамика

МФК селективно обратимо ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу (ИМФДГ) – главный фермент в синтезе нуклеотидов, содержащих пуриновое основание гуанин [7, 79]. Пролиферация Т- и В-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию зависит, главным образом, от синтеза этих нуклеотидов [6, 41]. Блокируя пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, продукцию антител и генерацию цитотоксических Т-клеток [18, 19, 41, 43, 48, 49, 52], ММФ оказывает свое влияние на клеточный и гуморальный иммунитет. Клетки других типов, например нейтрофилы, могут синтезировать пурины альтернативным путем, поэтому их пролиферацию ММФ нарушает в меньшей степени [51]. Именно это определяет высокую селективность действия ММФ и его меньшую цитотоксичность. В отличие от ММФ, Аза и его активный метаболит 6-меркаптопурин не обладают такой селективностью и блокируют сразу несколько энзимов, участвующих в синтезе пуриновых нуклеотидов

[15]. С этим связаны более низкий иммунодепрессивный индекс и относительно высокие миелотоксичность и гепатотоксичность Аза [2].

После перорального приема MMF быстро и почти полностью адсорбируется из желудочно-кишечного тракта и далее метаболизируется при «первом прохождении» через печень с образованием своего активного метаболита МФК. Средняя биодоступность MMF при пероральном приеме составляет 94% от таковой при его внутривенном введении [32, 65]. Пик плазменной концентрации МФК (C_{max}) у здоровых волонтеров отмечался приблизительно через 1 час после перорального приема (T_{max}). Экспериментально было установлено, что прием MMF во время еды ведет к сдвигу T_{max} на 1 час и уменьшению C_{max} на 40%. Поэтому общепринятым является прием препарата за 30 минут до еды. Однако в последнее время появились сведения о том, что прием пищи, снижая биодоступность MMF, не влияет на такой важнейший фармакокинетический параметр, как площадь под кривой (AUC), отражающую накопление препарата в организме. Показано, что сразу после пика следует резкий спад концентрации МФК [40, 62].

В клинически значимых концентрациях МФК на 97% связывается с альбуминами плазмы [32].

МФК метаболизируется под действием глюкуро-нилтрансферазы с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). При этом печени отводят главнейшую роль в конъюгации МФК в МФКГ [42, 62].

Через 6–12 часов после приема MMF наблюдается вторичное повышение концентрации МФК в плазме. Оно обусловлено энтерогепатической циркуляцией, то есть процессом, в результате которого препарат (или метаболит) выделяется печенью в желчь, а затем вновь реабсорбируется и включается в портальную циркуляцию. МФКГ экскретируется с желчью в кишечник, где колониальные бактерии осуществляют его деконъюгацию в МФК. Дальнейшее всасывание последней и определяет вторичный пик ее концентрации в плазме крови.

После перорального приема радиоактивного меченого MMF 93% полученной дозы выводится с мочой, 6% – с калом. Около 87% препарата экскретируется с мочой в виде МФКГ из незначительного количества (менее 1% от принятой дозы) – в виде МФК.

Период полужизни МФК составляет $15,9 \pm 6,5$ часов, и в процессе гемодиализа она не удаляется [32, 62].

Иммуносупрессивная эффективность

В настоящее время MMF представлен в виде официального препарата, именуемого селлсепт и выпускаемого фирмой «Hoffman La-Roche» (Швейцария).

Эффективность и безопасность этого препарата в комбинации с СуА и кортикостероидами была изучена в ряде крупных клинических исследований.

В одном из них – Европейском многоцентровом исследовании – сопоставлялся иммуносупрессивный эффект комбинации селлсепта, СуА и стероидов и сочетания СуА только с кортикостероидами (плацебо-группа). Длительность исследования составляла 6 месяцев [20]. В другом – Американском многоцентровом исследовании – сравнивались два режима дозировки

селлсепта (2 и 3 г в сутки), а также терапия, включающая Аза (стандартная схема). В каждой из трех групп проводилась одинаковая последовательная индукционная терапия антилимфоцитарными препаратами, СуА и кортикостероидами. Антилимфоцитарные препараты назначали с первого дня после операции и вводили в течение 5–14 дней [66]. В третьем – трехконтинентальном многоцентровом исследовании – иммуносупрессивный режим, включавший MMF (селлсепт, СуА и кортикостероиды), сравнивался со стандартной терапией (Аза, СуА, преднизон) [71]. Наиболее частым основным заболеванием во всех трех исследованиях являлся хронический гломерулонефрит. Отличительной чертой Европейского исследования был высокий процент больных с диабетической нефропатией. В Европейское и трехконтинентальное исследования включались реципиенты независимо от числа трансплантаций почки. В Американское исследование были включены больные только после первой трансплантации. Из исследования исключались пациенты, инфицированные вирусами гепатитов В и С, а также имевшие злокачественные новообразования (в том числе и в анамнезе), системные инфекционные процессы, язвенную болезнь желудка в стадии обострения либо диарею и другие выраженные желудочно-кишечные расстройства, которые могут нарушать всасывание оральных медикаментозных препаратов. Случаи лейкопении (число лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9$ /л), тромбоцитопении (число тромбоцитов менее 100×10^3 /мм³), и анемии (Hb менее 60 г/л) из исследования исключались.

Все пациенты были распределены на три группы. В 1 группу были отнесены больные, получавшие селлсепт по 2 г/сут (селлсепт 2 г-группа); во 2 группу – получавшие селлсепт по 3 г/сут (селлсепт 3 г-группа). В 3 группу были включены пациенты, принимавшие либо Аза (азатиоприновая группа, Аза-группа; Американское и Трехконтинентальное исследования), либо плацебо (плацебо-группа, Европейское исследование). Азатиоприн назначался один раз в сутки в зависимости от массы тела (по 100 мг при массе тела меньше 75 кг и по 150 мг при массе тела больше 75 кг). Начальная дозировка СуА составляла 4–8 мг/кг, затем его доза корректировалась по концентрации в крови. Дозировка кортикостероидов составляла 0,5 мг/кг/сут. Антилимфоцитарный препарат ATGAM назначался в дозе 15 мг/кг в течение 5–14 дней.

Основными критериями результативности во всех трех клинических исследованиях являлось отсутствие острого отторжения трансплантата или неудачи терапии, определявшийся как выбытие из исследования по любой причине (потеря трансплантата, смерть пациента, побочные действия).

Частоту эпизодов острого отторжения оценивали по проценту больных, получивших антикризовую терапию. Эпизод отторжения считался состоявшимся при его морфологическом подтверждении. Степень тяжести острого отторжения оценивалась по модифицированным Banff-критериям. Если биопсия не производилась, диагноз основывался на клинических данных и рассматривался как предполагаемое отторжение. Диагноз предполагаемого отторжения диктовал необходимость полного курса антикризовой терапии. Начальной терапией острого отторжения являлась пульс-терапия

кортикостероидами в минимальной дозе 250 мг в сутки в течение 3 дней. Если эффект не наступал, назначались антилимфоцитарные препараты (ОКТ-3, АТГ).

Результаты исследований показали высокую эффективность 6 и 12-месячного курса селлсепта в комбинации с СуА и кортикостероидами для профилактики острого отторжения. Это проявилось, в частности, уменьшением потребности в антикризовой терапии в селлсепт-группах в сравнении с плацебо- и Аза-группами. Так, в Американском исследовании частота морфологически верифицированного острого отторжения при использовании селлсепта в суточных дозах 2 и 3 г была на 18% меньше, чем в Аза-группе (17,5%, 19,8% и 38% соответственно). Доля пациентов, нуждавшихся в антикризовой терапии, в группах получавших селлсепт по 2,0 или 3,0 г/сут, была ниже, чем в контрольной группе и составляла соответственно 21,1%; 24,8%; 44,5%. В то время как в Аза-группе 24,4% пациентов получили пульс-терапию стероидами, в селлсепт 2 г-группе этот показатель составил только 14,5%, а в селлсепт 3 г-группе – 15,7%. Антилимфоцитарные препараты в Аза-группе также использовались чаще, чем в селлсепт-группах. Число летальных исходов и причины смерти были сравнимы во всех группах. Однако среди пациентов, получавших селлсепт по 3 г/сут, частой причиной летальных исходов были инфекционные осложнения.

Позднее эффективность селлсепта в отношении предотвращения острого отторжения была подтверждена и другими авторами [9, 23, 59]. *Эти данные позволили заключить, что основной целью его применения является профилактика кризов отторжения.* При этом, учитывая, что максимальная вероятность острого отторжения приходится на первые месяцы после трансплантации, использование этого препарата рекомендуется, главным образом, в течение первых 6–12 послеоперационных месяцев. Отдельными авторами высказана также точка зрения о достаточном противокризовом эффекте селлсепта даже при его введении лишь в первые 3 месяца после трансплантации [10, 35].

Наряду со снижением частоты ранних кризов отторжения, в условиях действия селлсепта была отмечена также некоторая тенденция к увеличению годичной выживаемости трансплантатов [55, 58]. Так, Halloran с соавт. отметили, что годичная выживаемость в селлсепт 2 г-группе составляла 90,4%, в селлсепт 3 г-группе – 89,2%, а в Аза- и плацебо-группах – 87,6%. Кроме того, уровень креатинина в плазме крови к 12 месяцам после трансплантации в селлсепт-группах был несколько ниже [29].

Важным аспектом использования селлсепта является его *иммуносупрессивная эффективность при трансплантации у высокосенсибилизированных реципиентов.* Комбинация высокой дозы селлсепта (3 г/сут), СуА, кортикостероидов и интраоперационного болюсного введения АТГ была с успехом использована Woellwarth et al. Авторы констатировали заметное снижение риска острого отторжения при повторных трансплантациях у реципиентов с высоким уровнем существующих антител. Годичная выживаемость трансплантатов в этих случаях составила 82% [76, 77].

Аналогичные результаты были получены В. Zanker и соавт., R.M. Esineraldo. Эти группы авторов продемонстрировали эффективность комбинации, включающей

более низкую дозировку селлсепта (2 г/сут) с СуА и кортикостероидами для предотвращения острого отторжения у высокосенсибилизированных реципиентов [17, 80].

Высокая результативность и хорошая переносимость селлсепта была продемонстрирована также у диабетиков и пожилых пациентов [4].

За последнее время в США предпринято несколько клинических исследований, в которых изучалась эффективность селлсепта почечного трансплантата *для лечения острого отторжения.*

Селлсепт применялся в суточной дозе 3,0 г в сочетании с внутривенным введением метилпреднизолона. Контрольную группу составили реципиенты, леченные метилпреднизолоном в комбинации с Аза. Базисная иммуносупрессия у всех пациентов включала СуА. Основными критериями результативности являлись устранение потребности в применении ОКТ-3/АТГ/АЛГ, а также ликвидация потерь трансплантата и/или пациента. Было установлено, что к 6 месяцу наблюдения 16,8% пациентов селлсепт-группы нуждались в одном или более курсах антилимфоцитарных препаратов. В то же время в Аза-группе этот показатель составил 41,7%. Через 12 месяцев после начала исследования число потерь трансплантатов и летальных исходов составляло 8% в селлсепт группе и 14,8% в Аза-группе [56]. Эти данные позволяют считать, что комбинация кортикостероидной пульс-терапии с селлсептом может снизить потребность в антилимфоцитарных препаратах при лечении острого отторжения. Использование такой комбинации способствует также уменьшению случаев потерь трансплантатов [57].

В других исследованиях была оценена возможность лечения селлсептом острого рефрактерного отторжения почечного трансплантата. Специальные рандомизированные исследования были выполнены у 150 больных, острое отторжение у которых развилось в условиях антилимфоцитарной терапии, продолжавшейся не менее 7 дней. В испытываемой группе пациенты получали селлсепт в дозе 3,0 г/сут в течение 6 месяцев, в контрольной – метилпреднизолон внутривенно по 5 мг/кг/сут в течение 5 дней. Больные обеих групп получали СуА и поддерживающие дозы кортикостероидов. В контрольной группе дополнительно вводился Аза. Основными критериями результативности в этом исследовании являлись устранение потерь трансплантата или летальных исходов. К 6 месяцу после начала лечения, направленного на «спасение» трансплантата, неудовлетворительный результат был констатирован у 26% больных контрольной группы и у 14% – опытной ($p > 0,01$). Достоверные различия в прослеженных показателях выявились через 12 месяцев после начала исследования. Потеря трансплантата либо летальный исход констатированы у 32% реципиентов контрольной группы и только у 18% – в селлсепт-группе. Частота потерь трансплантатов у пациентов, принимавших селлсепт, составила 11,7%, а среди леченных метилпреднизолоном – 24,7% [68, 70].

В ряде публикаций содержатся данные, согласно которым ММФ может оказывать терапевтический эффект при лечении хронического отторжения. После трансплантации почки это проявляется снижением сывороточного креатинина и замедлением падения

клубочковой фильтрации [37, 38, 60]. Была предпринята попытка также устранения нефротоксического действия СуА путем снижения его дозы или даже его отмены. При этом в качестве основного иммуносупрессанта с успехом использовался селлсепт [22, 36, 45, 61, 78], и положительный эффект отмечен как при индукционной, так и при поддерживающей иммуносупрессии.

Убедительные данные о высокой эффективности селлсепта в комбинации со стандартными дозами СуА и кортикостероидов для профилактики и лечения отторжения позволили зарубежным исследователям предложить различные иммуносупрессивные режимы, включающие этот препарат. Основными из них являются:

1. Комбинация зенапакса, селлсепта и кортикостероидов для профилактики острого отторжения [75].

2. Комбинация такролимуса, селлсепта и кортикостероидов для профилактики и лечения острого отторжения [47, 53].

3. Комбинация селлсепта и кортикостероидов с низкими дозами СуА (или без СуА) для устранения СуА-нефротоксичности.

4. Комбинация селлсепта и СуА с низкими дозами кортикостероидов или при исключении последних у больных с сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и пожилых пациентов [12, 13, 34, 74].

Экономические аспекты

Говоря о новых иммуносупрессивных режимах, нельзя не коснуться проблемы их стоимости. В этой связи следует отметить, что в ряде исследований была показана экономическая эффективность иммуносупрессивного режима, включающего сочетание селлсепта, СуА и кортикостероидов. Она определяется сокращением потребности в дорогостоящей терапии кризов отторжения, что в свою очередь обусловлено снижением вероятности последних в условиях действия селлсепта [34, 64, 67, 73]. Кроме того, снижение частоты потерь трансплантатов уменьшает затраты, связанные с возобновлением гемодиализа [16, 21, 72].

Побочные действия

Проблема клинической безопасности применения селлсепта наиболее полно и подробно изучена в описанных выше Европейском, Американском и Трехконтинентальном исследованиях.

Самыми существенными нежелательными явлениями, наблюдавшимися в ходе приема селлсепта, являлись осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, гематологические, а также осложнения, вообще присущие иммуносупрессии, такие как инфекции и малигнизация.

Так называемый профиль безопасности у больных, получавших селлсепт по 2,0 г/сут в целом был лучше, чем у тех из них, кто принимал препарат по 3,0 г/сут. Доза 2,0 г/сут оказалась более безопасной и управляемой [20, 66, 71].

Гастроинтестинальные поражения оказались самыми частыми [23, 55, 59], что, по мнению ряда авторов, было связано с токсическим действием селлсепта на

желудочно – кишечный тракт. При этом чаще всего наблюдались диарея, тошнота и рвота [9, 66]. Серьезные осложнения включали в себя гастриты, язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, а также острый панкреатит.

По данным ряда исследований, лейкопения также является осложнением, характерным для селлсепта. Однако она отмечена чаще (в 35% случаев) у пациентов, получивших препарат в суточной дозе 3,0 г. В то же время, в условиях применения дозы 2,0 г/сут она наблюдалась реже, лишь в 19% случаев (на фоне применения Аза лейкопения констатируется в 30% случаев) [29, 55].

Количество фатальных инфекций в условиях селлсепта и Аза было одинаковым (и не превышало 2%). Частота оппортунистических инфекций также оказалась приблизительно одинаковой и составляла в селлсепт- и Аза-группах 44–46%. Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания отмечались у 0,6% больных, получавших селлсепт по 2,0 г/сут, и у 0,1% больных, получавших его по 3,0 г/сут. В условиях Аза они наблюдались у 0,3% больных, в плацебо-группе эти осложнения отсутствовали [29, 58, 66, 71].

Заключение

Накопленные к настоящему времени данные позволяют считать, что мофетила микофенолат (селлсепт) занял прочное место в арсенале современной иммуносупрессии при трансплантации органов как препарат высокоэффективный для предупреждения острого отторжения и тем самым снижающий риск хронического отторжения и отдаленных потерь трансплантированного органа. Имеются также все основания считать, что селлсепт является весьма эффективным в тех редких случаях, когда необходима отмена СуА, главным образом в связи с нефротоксическим эффектом последнего. Высокая эффективность селлсепта в отношении профилактики кризов отторжения делает его использование экономически целесообразным в связи с сокращением расходов на лечение кризов и гемодиализ в случаях потерь трансплантатов.

Литература

1. Арутюнян С.М. Ультразвуковая диагностика отторжения пересаженной почки в ближайшем послеоперационном периоде. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1994; 200.
2. Баранова Ф.С., Мойсюк Я.Г. Иммунология в клинической аллотрансплантации органов. Иммунодепрессия. Трансплантология. Руководство под редакцией В.И. Шумакова. М., Медицина 1995; 62–71.
3. Белорусов О.С., Горяинов В.А., Синютин А.А. Причины потерь аллотрансплантатов в раннем посттрансплантационном периоде. Трансплантология и искусственные органы. 1998; 4: 27.
4. Abouina G.M. et al. Mycophenolate mofetil immunosuppression in high risk renal transplant recipients. 3rd International conference on new trends in clinical and experimental immunosuppression. Geneva. 1998; [Abstract]. 62.
5. Ader L.G., Tack I. et al. Renal functional reverse cyclosporine-treaters recipients of kidney transplant. Kidney Int. – 1994; Vol. 46. 1657.
6. Allison A.C., Eugui E.M. Mycophenolate mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug. Clin Transpl. 1993; Vol. 7; 96–112.
7. Allison A.C., Eugui E.M. Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate mofetil. Immunol Rev. 1993; Vol. 136; 1.
8. Almond P.S., Matas A., Gillingham K. et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. Transplantation. 1993; Vol. 55;

752–7.

9. *Alonso A.* et al. Mycophenolate Mofetil in the prevention of renal allograft rejection: a single center experience. The International Congress on Immunosuppression. Orlando. 1997; [Abstract 94]. 162.

10. *Bebrend M.* et al. Triple immunosuppression with mycophenolate mofetil, neoral and steroids: experience in 185 consecutive kidney transplant recipients. The International Congress on Immunosuppression. Orlando. 1997; [Abstract 104]. 164.

11. *Bertani T.* Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart transplant recipients. *Kidney Int.* 1991; Vol. 40; 243.

12. *Budde K.* et al. Steroid Withdrawal During the First Year after Renal Transplantation in Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil Treated Patients. 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo. 1999; [Abstract 1087].

13. *Budde K.* et al. Steroid Withdrawal in Long-Term Cyclosporine Treated Patients Using Mycophenolate Mofetil: A Prospective Randomised Pilot Study 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo. 1999; [Abstract 1088].

14. *Cecka J.M., Terrasaki P.I.* Early rejection episodes In: Terrasaki P.I. ed. *Clinical Transplants 1989*. Los Angeles: UCLA Tissue Laboratory. 1989; 425–434.

15. *Chan G.L.C., Canatfax D.M., Johnson C.A.* The therapeutic use of azathioprine in renal transplantation. *Pharmacotherapy.* 1987; Vol. 7; 165–77.

16. *Eggers P.W.* Comparison of treatment costs between dialysis and transplantation. *Semin Nephrol.* 1992; Vol. 12; 284–292.

17. *Esimeraldo R.M.* et al. Mycophenolate Mofetil with Lower Cyclosporine Dose in High-Risk Renal Transplant Recipients. 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo. 1999; [Abstract 1155].

18. *Eugui E.M., Almquist S.J., Muller C.D., Allison A.C.* Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol.* 1991; Vol. 33; 175.

19. *Eugui E.M., Mirkovitch A., Allison A.C.* Lymphocyte-selective anti-proliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. *Scand J Immunol.* 1991; Vol. 33; 175.

20. *European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group.* Placebo-controlled Study of Mycophenolate Mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet.* 1995; Vol. 345; 1321–5.

21. *Ferguson R.* Acute rejection episodes. Best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Clin Transplant.* 1994; Vol. 8; 328.

22. *Francon G.* et al. Woodle E.S. et al. Mycophenolate Mofetil (MMF) and reduction in cyclosporine (CyA) dosage for chronic renal allograft rejection – 1 year result. *New Dimensions in Transplantation.* Florence. 1998; [Abstract]. 279.

23. *Garmellini M.* et al. Mycophenolate Mofetil (Neoral) Steroid vs Neoral (Steroid) therapy for Prophylaxis of Acute Rejection in Renal Transplant recipients. *Transplantation Proceeding.* 1999; Vol. 31; 1162–1164.

24. *Goldblum R.* Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1993; Vol. 11; 117–119.

25. *Goldsmith M.P.* Researchers follow varied molecular paths towards better control of organ rejection [news]. *JAMA.* 1990; Vol. 263; 1184–1187.

26. *Goldstein D.J., Zuech N., Sengal V.* et al. Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation. *Transplantation.* 1997; Vol. 64; 664.

27. *Gulanikar A.C., MacDonald A.C., Sungurtekin U., Belitsky P.* The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation.* 1992; Vol. 53; 323.

28. *Hall B.M., Tiller D.J.* Comparison of three immunosuppressive regimen in cadaver renal transplantation: Long-term cyclosporine, short-term cyclosporine followed by azathioprine and prednisolone, and azathioprine and prednisolone without cyclosporine. *N Engl J Med.* 1988; Vol. 318; 1499.

29. *Halloran P.* Mycophenolate Mofetil in renal allograft recipients. Apooled Efficacy Analysis of Three randomised, double-blind clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation.* 1997; Vol. 63; 39–47.

30. *Handschumacher R.E.* Immunosuppressive agents. In: Gilman A.G., Rail T.W., Nies A.S. et al. editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed. v. 2. New York: McGraw-Hill, Inc. 1992; 1264–76;

31. *Heldermann J.H.* et al. New Immunologically Non-Specific Immunosuppressive Agents Dictate Changes in Standard Protocols for Renal Transplant Management. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; Vol. 12; 51–54.

32. *Hoffmann-La Roche Inc.* Mycophenolate mofetil prescribing information. Nutley (NJ). 1995.

33. *Hollander A.M.J.* et al. Beneficial effects of conversion from cyclosporin to azathioprine after kidney transplantation. *Lancet.* 1995; Vol. 345; 610.

34. *Joser M., Grinyo* et al. Steroid withdrawal in mycophenolate mofetil-treated renal allograft recipients. *Transplantation.* 1997; Vol. 63; 1688–1690.

35. *Kaminska B.* et al. Randomised Open Clinical Trial of Conversion from Mycophenolate Mofetil to Azathioprine in Cadaveric Renal Transplantation. 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo. 1999. [Abstract 1158].

36. *Keuneke Ch.* et al. Successful conversion in long-term allograft recipients to Mycophenolate Mofetil (MMF) monotherapy – an example of future optimal maintenance treatment? 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo. 1999; [Abstract 1086].

37. *Kliem V.* et al. Mycophenolate Mofetil in Chronic Renal Graft Dysfunction. 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo. 1999. [Abstract 1157].

38. *Kliem V.* et al. Treatment of Chronic Renal Allograft Failure by Addition of Mycophenolate Mofetil: Single-Center Experience in 40 Patients. *Transplantation Proceeding.* 1999; Vol. 31; 272–273.

39. *Koyma H., Cecka J.M.* Rejection episodes. *Clin Transpl.* 1992; 331.

40. *Langman L.J., LeGall D.F., Yatscoff R.W.* Blood distribution of mycophenolic acid. *Ther. Drug. Monit.* 1994; Vol. 16; 602–7.

41. *Lee H.J., Pawlak K., Nguyen B.T.* et al. Biochemical differences among four inosinate dehydrogenase inhibitors, mycophenolic acid, ribavirin, tiazofurin and selenazofurin, studied in mouse lymphomacell culture. *Cancer Res.* 1985; Vol. 45; 5512–20.

42. *Lee W.A., Gu L., Miksztal A.R.* et al. Bioavailability improvement of mycophenolic acid through amino ester derivatisation. *Pharm Res.* 1992; Vol. 12; 97–9.

43. *Lee W.A., Gu L., Miksztal A.R., Chu N., Leung K., Nelson P.H.* Bioavailability improvement of mycophenolic acid through amino ester derivatisation. *Pharm Res* 1990; 7: 161.

44. *Mason J.* The pathophysiology of Sandimmune (cyclosporine) in man and animals. *Pediatr Nephrol.* 1990; Vol. 4; 554.

45. *Meyer C.* et al. Clinical experience with Mycophenolate Mofetil (MMF) in chronic allograft dysfunction. 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo. 1999; [Abstract 1023].

46. *Mibatsch M.J.* Morphologic diagnosis of cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Diagn Pathol.* 1988; Vol. 5; 104.

47. *Miller J.*, for the FK 506 Dose Ranging Kidney Transplant Study Group. Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Renal Transplant Recipients: One Year Results of a Multicenter, Randomized Dose Ranging Trial. *Transplantation Proceeding.* 1999; Vol. 31; 276–277.

48. *Morris R.E., Hoyt E.G., Murphy M.P.* et al. Mycophenolic acid morpholinoethyl ester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T- and B-cell purine synthesis. *Transplant Proc.* 1990; Vol. 22; 1659–62.

49. *Morris R.E., Wang J.* Comparison of the immunosuppressive effects of mycophenolic acid and the morpholinoethyl ester of mycophenolic acid (RS-61443) in recipients of heart allografts. *Transplant Proc.* 1991; Vol. 23; 493–6.

50. *Morris R.E.* Immunopharmacology of new xenobiotic immunosuppressive molecules. *Semin Nephrol.* 1992; Vol. 12; 304–14.

51. *Morris R.E.* New small molecule immunosuppressants for transplantation: review of essential concepts. *J Heart Lung Transplant.* 1993; Vol. 12; 275–86.

52. *Morris R.E., Wang J., Blum J.R.* et al. Immunosuppressive effects in rat and nonhuman primate recipients of heart allografts. *Transplant Proc.* 1991; 23 (suppl.); 19.

53. *Morris-Stiff G., Jurewicz W.A.* Single centre experience with mycophenolate mofetil for refractory rejection in cadaveric renal transplantation. *Transpl Int.* 1998; Vol. 1; 204–207.

54. *Myers B.D., Ross J.* et al. Cyclosporin-associated chronic nephropathy. *N Engl Med.* 1984; Vol. 311; 699.

55. *Neylan J., Chos* et al. The US Mycophenolate Mofetil Prevention of Rejection Study in Cadaveric Renal Transplantation: a 3-year follow-up. [Abstract 344]. 215.

56. *Pescovitz M.D.* Mycophenolate Mofetil for the Treatment of First Renal Allograft Rejection. *Transplantation.* 1998; Vol. 65; 235–241.

57. *Pescovitz M.D.* et al. Mycophenolate Mofetil for the Treatment

of First Acute Renal Allograft Rejection. [Abstract 113]. 74.

58. *Picklmayr R, Vanrenterghem Y* et al. European Mycophenolate Mofetil trial: 3-year results. [Abstract 112].

59. *Rizzo G* et al. Evaluation in Efficacy of Mycophenolate Mofetil (MMF) for Prophylaxis of Rejection in Renal Transplant Recipients: Comparison Between Double Therapy with Sundimmun Neoral (SN) and Steroids (S) and Triple Therapy with Azathoprine (AZA). 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo. 1999; [Abstract 1022].

60. *Senn B, Rochat P* et al. Mycophenolate Mofetil in ongoing chronic kidney allograft dysfunction. 3rd International conference on new trends in clinical and experimental immunosuppression. Geneva. 1998; [Abstract]. 126.

61. *Sevaux RGL* et al. MMF allows low-doser cyclosporine in renal transplant recipients. 17th Annual Meeting of the American Society of Transplant Physicians (ASTP). Chicago. 1998; [Abstract]. 10.

62. *Shah J, Kauffman R, Sollinger H* et al. Pharmacokinetics of MPA in renal transplant patients. *Pharm Res*. 1991; 8 (suppl). S. 310. [Abstract].

63. *Sharma VK, Li B, Khanna A* et al. Which way for drug-mediated immunosuppression? *Curr Opin Immunol*. 1994; Vol. 6. 784–90.

64. *Sheldon T*. Problems of using in the economic evaluation of health care. *Health Econ*. 1996; Vol. 5. 1.

65. *Sollinger H.W., Deierhoi M.H., Belzer F.O.* et al. RS-61443 – a phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation*. 1992; Vol. 53. 428–32.

66. *Sollinger H.W.* for the US. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal recipients. *Transplantation*. 1995; Vol. 60. 225–32.

67. *Sullivan S.D., Garrison L.P., Best.* Экономическая эффективность мопетила микофенолата в первый год после первичной пересадки трупной почки. *J Am Soc Nephrol*. 1997; Vol. 8. 1592–1598.

68. *Sollinger H.W., Belzer F.O.* et al. RS-61443: rescue therapy in refractory kidney transplant rejection. *Transplant Proc*. 1993; Vol. 25. 698–699.

69. *Sutherland F., Burgess E.* Posttransplant conversion from cyclosporin to azathioprine: effect on cardiovascular risk profile. *Transpl Int* 1993; Vol. 6. 129.

70. *The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group.* Mycophenolate Mofetil for the treatment of refractory acute cellular renal transplant rejection. *Transplantation* 1996; Vol. 61. 722–2.

71. *The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group.* A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1996; Vol. 61; 1029–37. mycophenolic acid. *Ther Drug Monit*. 1994; 16; 602–7.

72. *Tousignant P, Guttman R.D., Hollomby D.J.* Transplantation and home hemodialysis. Their cost-effectiveness. *J Chronic Dis*. 1985; Vol. 38. 589–601.

73. *US Department of Health and Human Services.* End Stage Renal Disease Research Report 1993–1995. Baltimore. MD. Health Care Financing Administration. 1997; in press.

74. *Vanrenterghem Y.F.C.* A Randomized double-blind, multi-center trial comparing two corticosteroid regimens in combination with mycophenolate mofetil (MMF) and cyclosporine (CyA) in cadaveric renal transplant recipients. 3rd International conference on new trends in clinical and experimental immunosuppression. Geneva. 1998; [Abstract]. 130.

75. *Vincenti F.* Dacvlizumab/Combination Renal Transplant Study Group. 17th Annual Meeting of the American Society of Transplant Physicians (ASTP). Chicago. 1998. [Abstract].

76. *Woellwarth J., Bebrend M.* et al. A new immunosuppressive protocol with high dose Mycophenolate Mofetil for kidney transplantation in sensitive patients. *The International Congress on Immunosuppression*. Orlando. 1997; [Abstract 105]. 165.

77. *Woellwarth J., Bebrend M.* et al. A new immunosuppressive protocol with high dose Mycophenolate Mofetil for kidney transplantation in sensitive patients. [Abstract 75].

78. *Wombolt D.C.* Use of Mycophenolate Mofetil in patients with chronic cyclosporine nephrotoxicity. *The International Congress on Immunosuppression*. Orlando. 1997; [Abstract 91]. 161.

79. *Young C.J., Sollinger H.W.* RS-61443: a new immunosuppressive agent. *Transplant Proc*. 1994; Vol. 26; 3144–6.

80. *Zanker B.* et al. Mycophenolate mofetil (MMF) prevents de novo sensitisation of alloreactive B-cells in immunologic high risk renal transplant recipients. [Abstract 348]. 217.

Ятрогенная гиперкалиемия: диагностика и лечение

Костас С. Сиамопулос, Мозес Элисаф, Костас Катоподис

Отдел внутренней медицины.

Отделение нефрологии, Университетский госпиталь, Иоаннина, Греция

Iatrogenic hyperkalaemia – points to consider in diagnosis and management

Kostas C. Siamopoulos, Moses Elisaf and Kostas Katopodis

Гиперкалиемия является угрожающим жизни электролитным нарушением. В обычных условиях она наблюдается редко, благодаря гомеостатическим механизмам, обеспечивающим поддержание нормального

уровня калия в плазме крови. Среди этих механизмов особое место занимает способность почек усиленно экскретировать калий при повышении его уровня в крови. Следовательно, гиперкалиемия почти всегда

* Публикуется по согласованию с автором и с разрешения Oxford University Press.

** Перевод И.Г. Ким

Адрес для переписки: Kostas C. Siamopoulos MSc MD FRSH, Professor of Medecine/Nephrology, Division of Nephrology, University Hospital of Ioannina, GR 455 50 Ioannina, Greece