

tion. Am J Kidney Dis 1999; 34; 4: 761–767.

65. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y. et al. Proinflammatory actions of angiotensin II. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 10: 321–329.

66. Schlondorff D. Renal prostaglandins synthesis. Sites of production and specific actions of prostaglandins. Am J Med 1986; 81: S. 2B; 1–11.

67. Stork JE. et al. Eicosanoids in experimental and human renal diseases. Am J Med 1986; 80; S1A: 34–35.

68. Subauste M.C., Choi D.C., Proud D. Transient exposure of human bronchial epithelial cells to cytokines leads to persistent increased expression of ICAM-1. Inflammation 2001; 25; 6: 373–380.

69. Sugiura T, Wada A, Moriyama T. et al. Probucol suppress ICAM-1 expression in rat mesangial cells, possible role of IL-1. Kidney Int Suppl 1999; 71: S167–70.

70. Tikhonov I, Rebenok A, Chyzh A. A study of interleukin-8 and glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2556–2561.

71. Tullus K, Escobar-Billing R, Fituri O. et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and interleukine-6 in urine during acute pyelonephritis. Acta Paediatr 1997; 86: 1198–1202.

72. Viciosj M.-A, Garaud J.-J, Reglier-Poupet H. et al. Moderate inhibitory effect of interleukin-10 on human neutrophil and monocyte chemotaxis *in vitro*. European Cytokine Network 1998; 9; 3: 247–254.

73. Vosseler CA, Erl W, Weber P.C. Structural requirements of cyclopentenone prostaglandins to induce endothelial cell apoptosis. Biochem Biophys Res Commun 2003; 307; 2: 322–326.

74. Wang J, Konda R, Sato H. et al. Clinical significance of urinary interleukin-6 in children with reflux nephropathy. J Urol 2001; 165; 1: 210–214.

75. Willis AL. Rebase of histamines, kinin and prostaglandins during

carrageenin-induced inflammation in rat. In: Montegazza F, Forton E.W. (eds). Prostaglandins, Peptides and Amines. London: Academi Press 1969: 33–38.

76. Wilmer WA, Tan LC, Dickerson JA. et al. Interleukin-1 β Induction of Mitogen-activated Protein Kinases in Human Mesangial Cells. JBC 1997; 272; 16: 10 877–10 881.

77. Wolf G, Neilson E.G. Angiotensin II as a renal growth factor. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1531–1540.

78. Zamora R, Vodovotz Y, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases. Mol Med 2000; 6: 347–373.

Эффективность и токсичность циклоспорина А. Мониторинг концентрации (Обзор литературы)

Т.С. Вознесенская
НЦЗД РАМН, г. Москва

Efficacy and toxicity of cyclosporine A: blood concentration monitoring Review

T.S. Voznesenskaya

Ключевые слова: циклоспорин А, эффективность, токсичность, нефротический синдром, трансплантация.

Циклоспорин А хорошо известен как эффективный иммуносупрессивный препарат, используемый в течение последних 15 лет при трансплантации органов [26, 39, 46]. С 1986 г. циклоспорин А применяется для лечения стероид-резистентного, стероид-зависимого и часторецидивирующего нефротического синдрома [5, 6, 18, 23, 43, 48, 51].

Его действие связывают с:

- подавлением продукции интерлейкина-2 [52];
- повышением селективности гломерулярного барьера [60];

– снижением плазмотока в гломерулах [27, 42, 61], в результате чего снижается протеинурия.

Терапия циклоспорином А позволяет достичь ремиссии нефротического синдрома у 30–70% больных [5, 6, 18, 23, 43, 48, 51].

Однако применение циклоспорина А имеет и побочные эффекты; у 41–82% больных выявляется гипертония, гиперхолестеринемия – у 35–52%, гиперлипемия – у 55%, у 12–39% – тремор, у 7–43% – гиперплазия десен, у 2–13% – диабет, у 29–44% – гирсутизм. Также нередко наблюдается повышение уровня мо-

Адрес для переписки: г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62. НЦЗД РАМН
Телефон: 134-04-49. Вознесенская Татьяна Сергеевна

чевой кислоты, трансаминаз, билирубина, амилазы. Поэтому во время терапии циклоспорином А за всеми этими показателями необходим тщательный контроль. Коррекция гипертензии проводится ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами кальциевых каналов. Особое беспокойство при использовании циклоспоринона А вызывает его потенциальная нефротоксичность, выявляемая у 17–60% больных [13, 20, 37, 40].

Ремиссия нефротического синдрома при использовании циклоспоринона А коротким курсом, как правило, нестойкая, и рецидив часто возникает вскоре после окончания терапии. Для сохранения ремиссии большинству больных требуется поддерживающая терапия, они становятся циклоспорин-зависимыми. В то же время длительное применение циклоспоринона А повышает риск нефротоксичности.

Различают острую и хроническую нефротоксичность. В то время как острое повреждение почек прямо зависит от концентрации циклоспоринона А в крови и может быть обратимым при отмене или снижении дозы препарата [7, 44], хроническая циклоспориновая нефропатия может развиваться даже при терапии низкими дозами [38] и изменения интерстиция необратимы [16].

Ранним гистологическим маркером циклоспориновой нефротоксичности является вакуолизация проксимальных канальцев.

Морфологическими признаками, характерными для хронической циклоспориновой нефротоксичности, являются: атрофия канальцев в сочетании с интерстициальным фиброзом, часто линейной формы, артериолопатия с периферическим нодулярным гиалинозом и фокально-сегментарный и/или глобальный гломерулосклероз. Эти изменения могут появляться еще до снижения функций почек [11], но неизбежно ведут к прогрессированию заболевания, поэтому контрольная нефробиопсия является обязательной. Она проводится через 12–18 месяцев от начала терапии циклоспорином А.

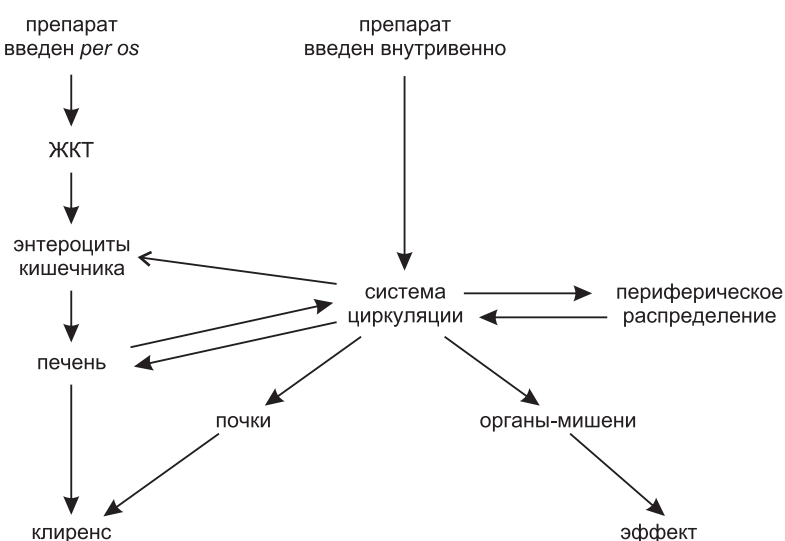
Точный механизм циклоспориновой нефротоксичности неизвестен. На основании клинических и экспериментальных данных полагают, что за этот эффект отвечает профиброгенный цитокин – трансформирующий фактор роста β , гиперэкспрессия которого наблюдается при применении циклоспоринона А [24, 57]. Патогенез вазоконстрикции афферентной артериолы и циклоспориновой артериолопатии может быть связан с повышенной чувствительностью к действию циклоспоринона А ренин-продуцирующих гладкомышечных клеток, которые в большом количестве находятся в афферентных артериолах [49], и со стимуляцией циклоспорином А продукции ренина и ангиотензина II [21].

Циклоспориновая нефротоксичность усугубляется при наличии тубуло-интерстициального компонента до начала терапии, поэтому назначение циклоспоринона А противопоказано при

выявлении выраженных склеротических изменений канальцев и интерстиция.

В экспериментальных работах доказано, что циклоспориновую нефропатию усиливает гиперурикемия [56]. Это связано как с пролиферацией гладкомышечных клеток афферентных артериол с утолщением их стенок и активизацией ренин-ангиотензиновой системы, так и с прямым профиброгенным действием гиперурикемии.

Циклоспорин А относится к препаратам, биологическая доступность которых значительно меньше единицы и подвержена существенным колебаниям [30]. Биологическая доступность является фармакокинетическим параметром, который отражает общее количество препарата, попадающего в системную циркуляцию. Она теоретически может быть рассчитана как соотношение площади под кривой при назначении препарата *per os* к площади под кривой при внутривенном введении этой же дозы препарата. Неполное попадание в системную циркуляцию полученного *per os* лекарства может объясняться тем, что оно проходит дополнительный путь: препарат контактирует с содержимым желудочно-кишечного тракта, растворяется в кишечном соке, затем подвергается абсорбции и транспортируется портальными венами через печень (рис.). Проходя этот путь, препарат, во-первых, может не полностью абсорбироваться в кишечнике и, во-вторых, он может метаболизироваться еще до достижения системной циркуляции. В первом случае он в неизменном виде выводится с калом. А во втором – подвергается воздействию ферментов, большинство из которых относится к микросомальным цитохромам Р-450 [54]. Активность ферментов системы цитохрома Р-450 обладает способностью изменяться (подавляться или стимулироваться) под воздействием различных препаратов, что может явиться причиной клинически выраженного взаимодействия лекарств. Так, рифампицин [17] и некоторые антиконвульсанты, такие, как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, относятся к



клинически наиболее выраженным активаторам, в то время как эритромицин [58], кетоконазол [12] являются наиболее важными ингибиторами этих ферментов. Это приводит к тому, что при совместном назначении циклоспорина А с первой группой препаратов его концентрация в крови снижается из-за ускорения метаболизма, а при сочетании циклоспорина А со второй группой препаратов его уровень в крови повышается.

В связи с этим необходимо исследовать концентрацию циклоспорина А в крови при подключении к терапии новых препаратов, особенно если они обладают способностью влиять на активность ферментов из группы цитохрома Р-450. Более того, если при присоединении нового лекарственного препарата наблюдается необъяснимое нарастание уровня циклоспорина А в крови у больного, длительно получающего поддерживающую дозу, можно предположить, что новый препарат относится к группе ингибиторов микросомальных ферментов Р-450.

Для клиницистов важно знать, что изменения концентрации циклоспорина А в плазме и, как следствие, эффективности, связанные с его взаимодействием с другими лекарственными препаратами, более выражены при назначении циклоспорина А *per os*, чем при его внутривенном введении [19].

Известно, что терапевтическое окно, то есть диапазон концентрации препарата в крови, при котором он обладает максимальной клинической эффективностью при минимальных проявлениях токсичности, для циклоспорина А очень узкое. В ряде исследований было показано, что низкий уровень циклоспорина А в крови коррелирует с последующими эпизодами отторжения трансплантированных органов, а при высоком уровне существует тенденция к снижению функции трансплантата в результате нефротоксичности [33, 45, 53]. Эти корреляции подтверждают, что как эффективность, так и токсичность циклоспорина А связаны с концентрацией препарата в крови. Однако взаимосвязь эта неоднозначная. То есть очень высокие уровни концентрации с наибольшей вероятностью ассоциируются с нефротоксичностью, в то время как низкие уровни связаны с недостаточной эффективностью препарата. Вместе с тем диапазон значений между двумя крайними уровнями менее предсказуем в отношении эффективности и токсичности. Поэтому особую важность приобретает правильный индивидуальный подбор дозы каждому пациенту.

На уровень циклоспорина А могут влиять такие факторы, как уровень липидов, гемоглобина, состояние функций печени, расовая принадлежность [8, 10, 29, 36].

Существующие различия в абсорбции и метаболизме циклоспорина А у одного и того же больного и у разных больных делают необходимым мониторинг препарата для подбора и регулирования дозы.

Фармакокинетика циклоспорина А различна у взрослых и детей в целом, а также у детей разных возрастных групп [54]. Для детей, как правило, характерен более быстрый метаболизм, чем у взрослых, и маленьким детям обычно требуется большая доза препарата на кг веса – в среднем 5–6 мг/кг массы тела [59]. Кроме того, в детском возрасте на кинетику и метаболизм лекарственных препаратов могут оказывать влияние такие факторы, как:

1) относительное преобладание внеклеточной жидкости, которое изменяется со временем у детей, и изменяющееся с возрастом распределение жидкостей тела: у новорожденных объем внеклеточной жидкости составляет 40% (у недоношенных даже 55%), к году жизни он уменьшается до 25% массы тела, а в возрасте 12–14 лет составляет 17,4%;

2) замедленные темпы созревания ферментных систем печени, в том числе полиморфной системы цитохром-Р-450-оксидаз;

3) сниженная способность белков печени и плазмы крови связывать лекарственные препараты, в связи с чем может повышаться их клиренс;

4) состояние функции щитовидной железы (при транзиторном или врожденном гипотиреозе метаболизм лекарственных веществ замедлен).

Так как дети растут, доза циклоспорина А, необходимая для поддержания того же терапевтического уровня препарата в крови, должна корректироваться со временем.

Все эти особенности объясняют необходимость более частого исследования уровня циклоспорина А в крови у детей, чем у взрослых.

В большинстве клиник для подбора дозы используется базальная, то есть взятая непосредственно перед очередным приемом препарата, концентрация циклоспорина А в крови, что объясняется удобством этой пробы. Хотя известно, что базальная концентрация плохо прогнозирует эффективность и токсичность циклоспорина А [31, 34]. Например, у детей базальная концентрация может быть низкой из-за быстрого клиренса, несмотря на большую экспозицию препарата.

По данным литературы, площадь под кривой зависимости концентрации циклоспорина от времени наиболее точно коррелирует с дозой и соответственно с большей вероятностью определяет эффективность и токсичность, чем базальная концентрация [14, 25]. Однако из-за дороговизны и трудоемкости фармакокинетические исследования не нашли широкого применения в клинической практике. Вместе с тем ряд исследователей попытались перенести эти исследования в клиническую практику, показав, что количество заборов крови может быть уменьшено. В результате появились формулы расчета площади под кривой [1, 3, 9], например:

$$AUC = 195,8 + (2,4 \times C_2) + (7,7 \times C_6),$$

$$AUC = 5,189 \times C_0 + 1,267 \times C_1 + 4,15 \times C_3 + 135,1.$$

Но большого распространения они не получили.

Дальнейшие работы показали, что величина площади под кривой значимо коррелирует с пиковой концентрацией циклоспорина А в крови [50]. Но проблема в том, что максимальная концентрация препарата у каждого больного достигается в разное время.

Существует несколько различных технологий приготовления циклоспорина А, фармакокинетические характеристики этих рецептур различаются [2]. В ряде исследований было показано, что микроэмульсия циклоспорина А (Neoral, «Novartis») лучше абсорбируется по сравнению со стандартными препаратами циклоспорина А и вызывает меньшие колебания концентрации препарата [25, 28, 34, 35, 41]. Поэтому при применении микроэмульсии возможно более редкое мониторирование уровня циклоспорина А в крови.

Кроме того, было доказано, что концентрация циклоsporина А в точке C_2 (через 2 часа после приема) при использовании микроэмульсии хорошо коррелирует с площадью под кривой и, следовательно, может быть использована для подбора и регулирования дозы [4, 32].

С учетом иммуносупрессивного эффекта циклоsporина теоретически возможно его мониторингирование на основании оценки иммунологических параметров [15, 47]. Однако, несмотря на перспективность, в настоящее время такие работы рассматриваются еще как экспериментальные.

Большая часть фармакокинетических исследований циклоsporина А выполнена у взрослых реципиентов почечного трансплантата. Учитывая широкое применение циклоsporина А в терапии нефротического синдрома, в том числе и у детей, перспективно проведение этих исследований и в педиатрической нефрологии.

Литература

1. Каабак М.М., Горяинов В.А., Азуреева Л.И. и соавт. Выбор оптимального режима терапии циклоsporином у реципиентов аллогенных почек в различные сроки после операции. Нефрология и диализ 2001; 3: 57–60.
2. Столяревич Е.С., Суханов А.В., Багдасарян А.Р. и соавт. К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами циклоsporина в поздние сроки после аллотрансплантации почки. Нефрология и диализ 2004; 6: 145–154.
3. Amante A.J., Kaban B.D. Abbreviated area under the curve strategy for monitoring cyclosporin microemulsion therapy in immediate posttransplant period. Clin Chem 1996; 42: 1294–1296.
4. Cantarovich M., Besner J.G., Barkun J.S. et al. Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. Clin Transplant 1998; 12: 243–249.
5. Cattran D.C., Appel G.B., Hebert L.A. et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 1999; 56: 2220–2226.
6. Cattran D.C., Appel G.B., Hebert L.A. et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. Kidney Int 2001; 59: 1484–1490.
7. Churchill P.C., Rossi N.F., Churchill M.C. et al. Acute cyclosporine-induced renal vasoconstriction: lack effect of theophylline. Am J Physiol 1990; 258: 41–45.
8. Clardy C.W., Schroeder T.J., Myre S.A. et al. Clinical variability of cyclosporine pharmacokinetics in adults and pediatric patients after renal, cardiac, hepatic and bone marrow transplants. Clin Chem 1988; 34: 2012–2015.
9. Dello Stirologo L., Campagnano P., Federici G. et al. Cyclosporine A monitoring in children: abbreviated area under the curve formulas and C_2 level. Pediatr Nephrol 1999; 13: 95–97.
10. Fabr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1993; 24: 472–495.
11. Feutren G., Mibatsch M. Risk factors for cyclosporine-induced nephrotoxicity in patients with autoimmune disease. N Engl J Med 1992; 326: 1654–1660.
12. Floren L.C., Bekersky I., Benet L.Z. et al. Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of ketoconazole. Clin Pharmacol Ther 1997; 62: 41–49.
13. Gregory M.J., Smoyer W.E., Sedman A. et al. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: A clinical and histologic analysis. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 543–549.
14. Grevel J., Welsh M.S., Kaban B.D. Cyclosporine monitoring in renal transplantation: area under the curve monitoring is superior to trough-level monitoring. Ther Drug Monit 1989; 11: 246–248.
15. Halloran P.F., Helms L.M.H., Kung L. et al. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine *in vivo*. Transplantation 1999; 68: 1356–1361.
16. Hamabira K., Iijima K., Tanaka R. et al. Recovery from cyclosporine-associated arteriopathy in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2001; 16: 723–727.
17. Hebert M.F., Roberts J.P., Prueksaritanont T. et al. Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampicin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. Clin Pharmacol Ther 1992; 52: 453–457.
18. Hino S., Takemura T., Okada M. et al. Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. Am J Kidney Dis 1998; 31: 932–939.
19. Hoppu K., Koskimies O., Holmberg C. Evidence for pre-hepatic metabolism of oral cyclosporine in children. Br J Clin Pharmacol 1991; 32: 477–481.
20. Iijima K., Hamabira K., Tanaka R. et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. Kidney Int 2002; 61: 1801–1805.
21. Iijima K., Hamabira K., Kobayashi A. et al. Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 2265–2271.
22. Ingulli E., Singh A., Baqi N. et al. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 1995; 5: 1820–1825.
23. Inoue Y., Iijima K., Nakamura H. et al. Two-year cyclosporine treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1999; 13: 33–38.
24. Johnson D.W., Saunders H.J., Johnson F.J. et al. Cyclosporine exerts a direct fibrogenic effect on human tubulointerstitial cells: roles of insulin-like growth factor I, transforming growth factor beta 1, and platelet-derived growth factor. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289: 535–542.
25. Kabasakul S.C., Clarke M., Kane H. et al. Comparison of Neoral and Sandimmun cyclosporine A pharmacokinetic profiles in young renal transplant recipients. Pediatr Nephrol 1997; 11: 318–321.
26. Kaban B.D. Cyclosporine. N Engl J Med 1989; 321: 1725–1738.
27. Kaban B.D. Cyclosporin nephrotoxicity: pathogenesis, prophylaxis, therapy and prognosis. Am J Kidney Dis 1986; 8: 323–331.
28. Kaban B.D., Dunn J., Fitts C. et al. The Neoral formulation: improved correlation between cyclosporine trough levels and exposure in stable renal transplant recipients. Transplant Proc 1994; 26: 2940–2943.
29. Kaban B.D., Kramer W.G., Wideman C. et al. Demographic factors affecting the pharmacokinetics of cyclosporine estimated by radioimmunoassay. Transplantation 1986; 41: 459–464.
30. Kaban B.D., Welsh M., Schoenberg L. et al. Variable oral absorption of cyclosporine: A biopharmaceutical risk factor for chronic renal allograft rejection. Transplantation 1996; 62: 599–606.
31. Kasiske B.L., Heim-Duthoy K., Rao V. et al. The relationship between cyclosporine pharmacokinetics parameters and subsequent acute rejection in renal transplant recipients. Transplantation 1988; 46: 716–722.
32. Kelles A., Herman J., Tjandra-Maga T.B. et al. Sandimmune to Neoral conversion and value of abbreviated AUC monitoring in stable pediatric kidney transplant recipients. Pediatr Transplant 1999; 3: 282–287.
33. Kelles A., Van Damme-Lombaerts R., Tjandra-Maga T.B. et al. Long-term cyclosporine A pharmacokinetic profiles in pediatric renal transplant recipients. Transplant Int 1996; 9: 546–550.
34. Keoun P., Landsberg D., Halloran P. et al. A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. Report of the Canadian Neoral renal transplantation study group. Transplantation 1996; 62: 1744–1752.
35. Lin C.Y., Lee S.F. Comparison of pharmacokinetics between CsA capsules and Sandimmun Neoral in pediatric patients. Transplant Proc 1994; 26: 2973–2974.
36. Lindholm A., Welsh M., Alton C. et al. Demographic factors influencing cyclosporine pharmacokinetic parameters in patient with uremia: Racial differences in bioavailability. Clin Pharmacol Ther 1992; 52: 359–371.
37. Melocoton T.L., Kamil E.S., Cohen A.H. et al. Long-term cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependant nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1991; 18: 583–588.
38. Messana J.M., Johnson K.J., Mibatsch M.J. Renal structure and function affects after low dose cyclosporine in psoriasis patients: a preliminary report. Clin Pathol 1995; 43: 180–183.
39. Mochon M., Cooney G., Lum B. et al. Pharmacokinetics of cyclosporine after renal transplant in children. J Clin Pharmacol 1996; 36: 580–586.
40. Niaudet P., Broyer M., Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A in children. Clin Nephrol 1991; 35: S31–S36 (Suppl. 1).
41. Noble S., Markham A. Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). Drugs 1995; 50: 924–941.

42. *Pei Y, Chan C, Cattran D.* et al. Sustained vasoconstriction associated with daily cyclosporin dose in heart and lung transplant recipients: potential pathophysiologic role of endothelin. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 113–119.
43. *Ponticelli C, Rizzone G, Edefonti A.* et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377–1384.
44. *Prevot A, Semama DS, Justrabo E.* et al. Acute cyclosporine A-induced nephrotoxicity: a rabbit model. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 385–388.
45. *Savoldi S, Kaban BD.* Relationship of cyclosporine pharmacokinetic parameters to clinical events in human renal transplantation. *Transplant Proc* 1986; 18: 120–128.
46. *Schnuelle P, VanDerHeide JH, Tegzess A.* et al. Open randomized trial comparing early withdrawal of either Cyclosporine or Mycophenolate Mofetil in stable renal transplant recipients initially treated with a triple drug regimen. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 536–543.
47. *Sindbi R, LaVia MF, Pauling E.* et al. Stimulated response of peripheral lymphocytes may distinguish cyclosporine effect in renal transplant recipients receiving a cyclosporine + rapamycin regimen. *Transplantation* 2000; 69: 432–436.
48. *Singh A, Tejani C, Tejani A.* One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 26–32.
49. *Strom EH, Epper R, Mibasth MJ.* Cyclosporine-associated arteriopathy: The rennin producing vascular smooth muscle cells are more sensitive to cyclosporin toxicity. *Clin Nephrol* 1995; 43: 226–231.
50. *Tam JC, Earl JW, Willis NS.* et al. Pharmacokinetics of cyclosporine in children with stable renal transplants. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 167–170.
51. *Tejani A.* Cyclosporine-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in childhood (abstract). *Kidney Int* 1986; 29: 206.
52. *Tejani A, Butt KMH, Trachtman H.* et al. Cyclosporine-induced remission of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988; 33: 729–734.
53. *Tejani A, Sullivan EK.* Higher maintenance cyclosporine dose decreases the risk of graft failure in North American children: A report of the North American Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 550–555.
54. *Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Schmider J.* et al. Metabolism of drugs by cytochrome P450 3A isoforms. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 33–44.
55. *Wandstrat TL, Schroeder TJ, Myre SA.* Cyclosporine pharmacokinetics in pediatric transplant recipients. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 493–496.
56. *Wolf G, Thaiss F, Stabl RA.* Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 2001; 71: 900–905.
57. *Wolf G, Thaiss F, Stabl RA.* Cyclosporine stimulates expression of transforming growth factor-beta in renal cells. Possible mechanism of cyclosporines antiproliferative effects. *Transplantation* 1995; 60: 237–241.
58. *Wu CY, Benet LZ, Hebert MF.* et al. Differentiation of absorption and first-pass gut and hepatic metabolism in humans: studies with cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 492–497.
59. *Yee G, Lenmon TP, Gmur MS.* et al. Age-dependent cyclosporine: pharmacokinetics in marrow transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 438–443.
60. *Zieste R, Derks FHM, Schalekamp A.* et al. Cyclosporine and the glomerular filtration barrier in minimal change disease and membranous glomerulopathy. In: Tejani A. (ed). *Cyclosporine in the therapy of renal disease*. Karger, New York, 1995: 6–18.
61. *Zimmerbackl LB, Fretscher M, Steinhausen M.* Cyclosporin reduces renal blood flow through vasoconstriction of arcuate arteries in the hydronephrotic rat model. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 166–174.