

# Оптимизация иммуносупрессии с использованием ингибиторов кальцинейрина (Обзор литературы)

**Т.В. Корсакова, И.А. Милосердов, Я.Г. Мойсюк**  
**ГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, г. Москва**

## Optimization of immunosuppressive therapy using different calcineurin inhibitors

Review

**T.V. Korsakova, I.A. Miloserdov, Y.G. Moisuk**

*Ключевые слова: трансплантация органов, иммунодепрессивная терапия, ингибиторы кальцинейрина, сравнительная характеристика.*

Каждый год в мире выполняется около 24 000 трансплантаций почек. Общеизвестно, что этот метод лечения хронической почечной недостаточности в терминальной стадии наилучшим образом восстанавливает качество жизни пациентов, обеспечивая их полную медицинскую и социальную реабилитацию. Открытие циклоспорина А (CyA) в конце 70-х гг. знаменовало начало современной эры клинической трансплантации. Применение CyA в течение последних 25 лет позволило увеличить показатели годичной выживаемости трансплантата в среднем на 20–30%, что способствовало бурному развитию и распространению метода [1, 36, 38]. Несмотря на существенное увеличение выживаемости трансплантата, острое отторжение остается основной проблемой при трансплантации почки, особенно в ранние сроки. В последнее время убедительно продемонстрирована прямая связь между количеством и тяжестью перенесенных кризов отторжения и вероятностью развития хронического отторжения, обуславливающего преждевременную утрату функции трансплантата [7, 53]. Поэтому становится очевидной необходимость оптимизации режимов иммунодепрессивной терапии (ИДТ), усовершенствования фармакологических форм выпуска и способов мониторинга концентрации CyA. Так, в течение последних 10 лет оригинальная форма выпуска циклоспорина (Сандиммун на масляной основе) была в основном заменена микроэмульсией – Неоралом, который обладает лучшими фармакокинетическими параметрами [19, 32]. Некоторые исследования показали снижение более чем на 15% случаев острого отторжения при приеме Неорала по сравнению с Сандиммуном, и доза, необходимая для достижения минимально допустимого эквивалентного уровня, может быть уменьшена примерно на 10% [2].

В последние годы в трансплантации печени, а затем и почки стал применяться ингибитор кальцинейрина – Такролимус (ТАК), демонстрировавший эквивалентную циклоспорину способность обеспечить выживаемость пациентов и трансплантата. Таким образом, столь

значительные успехи трансплантологии связаны с широким клиническим использованием ТАК и CyA – ингибиторов кальцинейрина, подавляющих активацию и дифференцировку Т-лимфоцитов и ставших основой различных протоколов иммуносупрессивной терапии [52]. Тем не менее эти препараты не являются «идеальными» иммуносупрессантами и обладают различными побочными эффектами, что требует тщательного и постоянного терапевтического контроля концентрации в крови [32, 35]. Среди наиболее клинически значимых побочных эффектов ингибиторов кальцинейрина на первом месте стоит нефротоксичность, которая проявляется дисфункцией почечного трансплантата, имеет место более чем у половины реципиентов к 1-му году после операции и наблюдается в равной степени как при использовании ТАК, так и CyA [18, 37].

Тем не менее отдаленные результаты трансплантации почки не претерпели столь значительного улучшения. По данным United Network for Organ Sharing (UNOS), за 1987–1999 гг. из 120 000 почечных аллотрансплантатов (ПАТ) спустя год после операции было утрачено 15 000 [39]. Среди основных причин утраты почечных трансплантатов преобладает хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН), частота которой составляет 39%, и смерть с функционирующим трансплантатом. Последний показатель у данной категории пациентов имеет место в 31% случаев. Анализ данных United States Renal Data System за 1994–2000 гг., включающий 67 874 реципиента первичного ПАТ, показал, что кардиоваскулярная патология является ведущей причиной смерти пациентов с функционирующим трансплантатом и составляет 40% [39]. В настоящее время хорошо известно, что к факторам риска кардиоваскулярной патологии относятся артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение, длительность лечения диализом, эпизоды острого отторжения, дисфункция трансплантата и сахарный диабет [10, 11]. Многие иммуносупрессанты, и в первую очередь кортикостероиды и ингибиторы кальцинейрина, ока-

*Адрес для переписки: г. Москва, ул. Щукинская, д.1, ГУ НИИТиО МЗ СР РФ  
 Телефон: 190-35-62*

зывают непосредственное влияние на вышеперечисленные факторы. Улучшение отдаленных результатов трансплантации почки достигается за счет уменьшения частоты кардиоваскулярной патологии и смерти пациентов с функционирующим трансплантатом.

Посттрансплантационный сахарный диабет (ПСД) является доминирующим фактором риска в развитии кардиоваскулярной патологии и тяжелых осложнений после трансплантации органов [6]. Данное осложнение развивается у 15–20% реципиентов ПАТ в течение 1 года после операции и сопряжено с увеличением риска потери трансплантата на 63% ( $p < 0,0001$ ) и смерти на 87% ( $p < 0,0001$ ) [23, 57]. При этом среди пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся в «листе ожидания» на пересадку почки, ежегодная заболеваемость сахарным диабетом не превышает 6% [57]. В то же время лечение ПСД представляет собой не только сложную медицинскую задачу, но и связано с большими материальными затратами. Так, по данным крупнейшей страховой компании США Medicare, ежегодное лечение каждого пациента с ПСД требует дополнительно \$2025 при использовании ТАК и \$1137 при назначении СуА [57].

До начала использования СуА частота ПСД была значительно выше, он имел место у 46% пациентов, что было обусловлено использованием высоких доз кортикостероидов для лечения эпизодов острого отторжения [15, 55]. Данные рандомизированных клинических исследований показали сходную выживаемость трансплантатов и реципиентов после пересадки почки, печени и сердца при использовании ТАК и СуА [41, 49, 54]. В связи с этим при выборе ингибитора кальцинейрина как основы поддерживающей иммуносупрессивной терапии необходимо учитывать клиническую безопасность препаратов и отсутствие побочных эффектов проводимого лечения.

Исходя из вышесказанного, особого внимания с позиций доказательной медицины заслуживает работа Р. Keown и соавт., представивших систематизированный обзор и метаанализ частоты развития ПСД после трансплантации органов в зависимости от режимов используемой базисной иммуносупрессивной терапии [25].

Авторами проанализированы результаты 56 исследований с 1992 по 2002 гг., в которых имеются данные о развитии ПСД после трансплантации почки, печени, сердца и легкого. Результаты трансплантации поджелудочной железы не вошли в данное исследование в связи со сложностью оценки влияния иммуносупрессивной терапии при наличии сахарного диабета до операции. В метаанализ вошли 16 рандомизированных проспективных исследований. В 35 публикациях представлены данные о развитии ПСД после пересадки почки, из которых в 25 использовался ТАК и в 21 – СуА. Средняя частота развития ПСД при назначении ТАК составила 15,4% по сравнению с 9,8% в исследованиях, основанных на использовании СуА. При этом частота развития ПСД не зависела от сопутствующей иммуносупрессивной терапии. Анализ 7 проспективных рандомизированных исследований по пересадке почки показал, что средняя частота ПСД при использовании ТАК была также выше по сравнению с СуА и составила 11,5 и 4,7% соответственно. В 16 исследованиях после пересадки печени средняя частота ПСД была 18,2% в

группе ТАК и 7,7% в группе СуА, тогда как при анализе только 7 проспективных рандомизированных исследований этот показатель был несколько ниже и имел место в 15,9% случаев в группе ТАК и в 4,9% случаев в группе СуА. В 4 исследованиях, посвященных результатам трансплантации сердца, средняя частота ПСД составила 18,7% в группе ТАК и 14,8% в группе СуА, тогда как при анализе двух рандомизированных проспективных исследований данный показатель не превышал 15 и 10,5% соответственно. Метаанализ 16 рандомизированных проспективных исследований, с включением 1636 пациентов в группу ТАК после пересадки почки, печени и сердца и 1407 пациентов в группу СуА, показал, что ПСД развивается значительно чаще при использовании ТАК (170/1636, 10,4%) по сравнению с СуА (63/1407; 4,5%) ( $p < 0,00001$ ). Отношение шансов (Odds Ratio) (ОШ) развития ПСД составило 2,38 (ДИ 1,68–3,37) для пациентов из группы ТАК по сравнению с группой СуА и колебалось между исследованиями от 1,10 до 14,73 в пользу СуА. При этом не было обнаружено статистически достоверной гетерогенности между исследуемыми группами. Дополнительно проанализирована частота развития ПСД в зависимости от пересаженного органа, сопутствующей иммуносупрессивной терапии и длительности наблюдения. Из 16 исследований в 7 представлены результаты пересадки почки у 1564 реципиентов ПАТ. При этом установлено, что назначение ТАК сопровождается достоверно большей частотой развития ПСД (87/885, 9,8%) по сравнению с СуА (18/679, 2,7%), а ОШ развития ПСД составляет 3,70 (ДИ 2,6–15,4) в пользу СуА ( $p < 0,00001$ ) с диапазоном между исследованиями от 1,10 до 6,46 в пользу СуА. В 9 исследованиях по пересадке печени и сердца частота ПСД была также достоверно выше в группе ТАК (83/751, 11,1%) по сравнению с пациентами, получившими СуА (45/728, 6,2%). При этом ОШ развития ПСД составило 1,82 (ДИ 1,23–2,69) в пользу СуА ( $p < 0,003$ ) с диапазоном между исследованиями 1,13–14,73 в пользу СуА. Частота развития ПСД была также достоверно выше у пациентов, получавших одинаковые дозы кортикостероидов и другой сопутствующей иммуносупрессии, и составила в группе ТАК (75/623, 12%) по сравнению с группой СуА (13/433, 3%) с ОШ развития ПСД 4,21 (ДИ 2,26–7,85) в пользу СуА ( $p < 0,00001$ ) и диапазоном между исследованиями от 1,10 до 6,46. Аналогичные данные были получены в зависимости от сроков наблюдения (68 мес. и 1 год). Метаанализ частоты эпизодов острого отторжения показал, что при использовании ТАК данный показатель достоверно ниже ( $n = 1271$ , 38,6%) по сравнению с СуА ( $n = 1048$ , 50,0%), а ОШ развития острого отторжения составляет 0,64 в пользу ТАК ( $p < 0,0001$ ) с диапазоном между исследованиями 0,51–0,81. Однако 1-летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов достоверно не отличалась в зависимости от используемого ингибитора кальцинейрина, а ОШ для каждого показателя составило 1,15 и 1,02 соответственно. Таким образом, принимая во внимание полученные результаты, авторы констатируют, что использование ТАК, несомненно, чаще ведет к развитию ПСД вне зависимости от пересаженного органа, сопутствующей иммуносупрессии и длительности наблюдения.

Т.Е. Burroughs с соавт. показали, что применение даже низких доз ТАК сопряжено с более высоким ри-

ском развития ПСД по сравнению с использованием обычных доз СуА [22].

Большая частота развития ПСД при использовании ТАК остается предметом пристального изучения и, возможно, обусловлена различным механизмом действия этих препаратов. В настоящее время хорошо известно, что иммуносупрессивное действие ТАК реализуется через блокаду FK-связывающего белка (FKBP-12), имеющего наибольшую концентрацию в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, тогда как СуА связывается с белком циклофилином, имеющим наибольшее распространение в сердце, печени и почках. И хотя до сих пор нет четких рекомендаций по использованию того или иного ингибитора кальцинейрина, такие предрасполагающие факторы, как принадлежность к негроидной расе, пожилой возраст, ожирение, семейный анамнез диабета, требуют крайне осторожного применения ТАК и, возможно, являются показаниями к назначению СуА или конверсии с ТАК на СуА. Целесообразность данной лечебной тактики подтверждена несколькими международными исследованиями [10, 33].

Одна из проблем, связанная с применением ингибиторов кальцинейрина, заключается в том, что данные препараты имеют узкое терапевтическое окно, в котором обеспечивается адекватный уровень супрессии Т-лимфоцитов при минимальном риске развития побочных эффектов [19]. Эта проблема повышает роль терапевтического мониторинга и делает его ключевым инструментом в проведении иммуносупрессивной терапии у больных после трансплантации [3, 51].

За последнее десятилетие проблема мониторинга СуА интенсивно изучалась. В. Кахан и соавт. выявили корреляцию между определенными фармакокинетическими параметрами СуА и клиническими результатами трансплантации [30]. Было показано, что площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) в первые 4 часа после приема СуА в большей степени коррелирует с риском развития острого отторжения, выживаемости трансплантата и СуА-индуцированной нефротоксичностью по сравнению с традиционным базальным  $C_0$ -мониторингом [24, 30, 42]. Принимая во внимание громоздкость процедуры забора анализов и их стоимость, определение AUC не является самым удобным или дешевым способом проведения рутинного клинического мониторинга. Вариабельность у каждого больного резко увеличивается в первый час после приема препарата, быстро достигает своего пика к 1–2-му часу, а затем плавно уменьшается. Не только вариабельность концентрации СуА достигает своего максимума между 1-м и 2-м часом после приема. В этот период также наиболее выражено угнетение кальцинейрина и IL-2 [14, 44]. Последующие клинические исследования доказали, что  $C_2$ -мониторинг является более чувствительным инструментом по сравнению с  $C_0$ -мониторингом и может применяться для оптимизации экспозиции СуА у пациентов после трансплантации почки [17, 24, 27].

В Европе, Канаде, США было проведено несколько много- и одноцентровых исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности  $C_2$ -мониторинга Неорала у пациентов после трансплантации почки [47, 50].

Е. Therver и соавт. изучали эффективность  $C_2$ -мони-

торинга у 296 пациентов с впервые трансплантированной почкой. Было отмечено снижение частоты кризов острого отторжения, подтвержденного биопсией, до 11,5% в течение первых 3 месяцев. Рекомендуемый терапевтический уровень  $C_2$  устанавливался к 5-му дню у 60,6% пациентов с немедленной функцией трансплантата и 19,5% пациентов с отсроченной его функцией [50].

Подобные результаты были продемонстрированы в другом исследовании S. Stefoni: применение  $C_2$ -мониторинга привело к снижению эпизодов острого отторжения, подтвержденного биопсией, до 11,7% в течение первых 3 месяцев после трансплантации почки [47].

Другая группа исследований была направлена на изучение преимуществ  $C_2$ -мониторинга у пациентов, получающих длительную поддерживающую иммуносупрессивную терапию [9, 28, 45].

Группа ученых из Торонто и Канады включили в исследование 175 стабильных пациентов, которым трансплантация почки была произведена 3 и более месяца назад. Мониторинг концентрации СуА проводился по данным  $C_2$ . У 85 пациентов (49%) было выявлено значительное повышение экспозиции СуА (более чем на 10% выше терапевтического уровня), хотя по данным  $C_0$ -мониторинга экспозиция была нормальной. В целом в этой группе пациентов уровень креатинина был стабильным, но у 46 из 85 пациентов (54%) после редукции дозы СуА отмечалось значительное снижение уровня креатинина, статистически значимое снижение уровня артериального давления и уменьшение таких симптомов СуА-токсичности, как тремор и гиперплазия десен [9].

Подобные результаты были получены E. Cole при сравнении 175 пациентов из  $C_2$ -группы с 553 стабильными больными после трансплантации почки, которым не проводилось регулярного  $C_2$ -мониторинга. Сравнение показало, что пациенты в группе  $C_2$ -мониторинга получали Неорал в меньшей дозе ( $2,87 \pm 1,06$  по сравнению с  $3,13 \pm 1,3$  мг/кг/день,  $p < 0,05$ ) и уровень креатинина у них был ниже ( $151 \pm 51$  по сравнению с  $161 \pm 75$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) [9].

В исследованиях других авторов были отмечены сходные результаты. T. Sitland и соавт. получили близкий уровень повышения экспозиции СуА после перехода на  $C_2$ -мониторинг у стабильных пациентов после трансплантации почки. В их исследовании снижение дозы также привело к улучшению функции почек у значительного количества пациентов [45]. Непочечная трансплантация является менее удобной моделью для исследования СуА-индуцированной нефротоксичности, поскольку в этом случае функция почек не зависит от отторжения трансплантата. G. Levy и соавт. провели оценку  $C_2$  у стабильных пациентов после трансплантации печени и также показали, что снижение дозы для обеспечения более низкой концентрации  $C_2$  приводит к улучшению функции почек, снижению АД и уровня липидов [28].

В своей работе F. Citterio и соавт. показали, что низкая экспозиция СуА у пациентов после трансплантации почки коррелирует с повышением риска развития хронического отторжения. Так, из 110 пациентов, включенных в группу  $C_2$ -мониторинга, хроническое отторжение было у 8 пациентов (7,3%), 2 из которых

имели низкий уровень  $C_2$ , а 6 пациентов – повышенную экспозицию  $CyA$  [8].

Таким образом,  $C_2$ -мониторинг позволяет более точно и индивидуально обеспечить адекватную иммуносупрессию, вовремя производить редукцию дозы  $CyA$  и тем самым ведет к снижению частоты острого отторжения [40], хронического отторжения и нефротоксичности трансплантата, улучшает профиль безопасности (креатинин плазмы крови, уровень АД).

При проведении испытаний ТАК в качестве иммуносупрессивного агента после трансплантации почки было показано снижение уровня острого отторжения по сравнению со старой лекарственной формой  $CyA$  [31, 43, 46, 48, 54, 58] и улучшение выживаемости трансплантата по сравнению с режимами без ТАК [23]. Однако в составе «трехкомпонентной иммуносупрессии» использовался Азатиоприн, хотя в настоящее время препаратами выбора для поддерживающей терапии являются производные микофеноловой кислоты (Селлсепт, Майфортик). У пациентов с отсроченной функцией трансплантата, получающих ТАК, также было показано улучшение уровня долгосрочной выживаемости трансплантата [54].

Открытие новой модифицированной формы  $CyA$  (Неорал) [20, 34] с улучшенными фармакокинетическими параметрами, а также внедрение в клиническую практику  $C_2$ -мониторинга  $CyA$  позволили установить отсутствие статистически достоверных различий в эффективности Неорала и ТАК для профилактики острого отторжения трансплантата.

Так, G. Levy и соавт. провели первое мультицентровое рандомизированное открытое исследование с включением *de novo* пациентов после трансплантации печени, получавших ТАК или Неорал. Коррекция дозы Неорала проводилась при помощи  $C_2$ -мониторинга. При этом первичной конечной точкой исследования являлась частота острого отторжения, подтвержденного биопсией в течение первых 3 месяцев. Вторичной конечной точкой была принята потеря трансплантата, смерть пациента, безопасность препаратов в течение первых 6 месяцев.

Частота случаев острого отторжения, подтвержденного биопсией, была сопоставима в обеих группах и составляла 26% в Неорал-группе и 24% в ТАК-группе. Выживаемость пациентов и трансплантата также была схожа в обеих группах. Однако среди HCV-позитивных пациентов отмечалось увеличение числа случаев потери трансплантата в группе ТАК по сравнению с группой Неорала (15 и 6% соответственно,  $p < 0,05$ ).

По данным исследования профиль безопасности Неорала и ТАК был сравним, за исключением более высокой частоты сахарного диабета (14 и 7%,  $p < 0,02$ ) и диареи (29 и 14%,  $p < 0,001$ ) в ТАК-группе по сравнению с Неорал-группой в течение первых 6 месяцев. Кроме того, высокая частота сахарного диабета в ТАК-группе сохранялась и к 12 месяцам после трансплантации печени (27 и 16%, соответственно) [29].

R.S. Woodward и соавт. на основе базы данных почечного регистра в период с 1996 по 2000 гг. провели прямое сравнение выживаемости трансплантата у 14 629 пациентов без диабета, получивших один из двух наиболее часто применяемых ингибиторов кальцинейрина – ТАК или Неорал. Данные регистра анализи-

ровались при помощи многофакторной модели Кокса с учетом важных характеристик донора, реципиента, трансплантата.

Анализ результатов показал отсутствие преимущества в выживаемости почечного трансплантата при применении Неорала и ТАК (коэффициент риска [КР] = 1,031,  $p = 0,631$ ). Более того, в исследовании основные результаты не изменились после добавления данных еще за 1 год наблюдения (2001) (КР = 1,031,  $p = 0,616$ ). В ходе дальнейшего анализа в исследуемую когорту были включены пациенты с диабетом до трансплантации почки. Это также не повлияло на окончательные выводы, что выживаемость трансплантата при применении ТАК и Неорала одинакова (КР = 0,990,  $p = 0,836$ ) [56].

В другом рандомизированном исследовании T. Gonwa и соавт. показали отсутствие достоверных различий в общем уровне 3-летней выживаемости почечного трансплантата у пациентов, получавших комбинацию ТАК и ММФ, по сравнению с пациентами на Неорале и ММФ [13].

В еще одном исследовании, базируемом на данных почечного регистра с 1995 по 1998 гг., W. Irish и соавт. провели прямое сравнение 3-летней выживаемости трансплантата у 9449 пациентов после трупной и родственной трансплантации почки, получавших ТАК или Неорал в комбинации с мофетила микофенолатом (ММФ) и стероидами. При этом было установлено, что 3-летняя выживаемость трансплантата была сопоставима в обеих группах. Коэффициент развития недостаточности трансплантата к 3 годам также не отличался в Неорал- и ТАК-группах и составлял для трупных трансплантаций 1,02 (доверительный интервал [ДИ] 0,8–1,3), для родственных трансплантаций 1,15 (ДИ 0,8–1,8) [16].

B. Kaplan и соавт. подтвердили предшествующие результаты на более свежей когорте пациентов (1995–2002 гг.), получавших в качестве базовой иммуносупрессии ТАК или Неорал в сочетании с ММФ и стероидами. Уровень 5-летней выживаемости был идентичным в группе Неорала и ТАК (65,9 по сравнению с 66,9%) [21].

Кроме того, известны исследования, в которых продемонстрирована четкая тенденция к улучшению отдаленной выживаемости трансплантата при использовании Неорала по сравнению с ТАК [4, 5].

Так, S. Bunnapradist и соавт. проводили анализ и сравнение уровня 2-летней выживаемости трансплантата при применении Неорала и ТАК в комбинации с ММФ и стероидами у 7079 пациентов. Для уменьшения разнородности между терапевтическими группами в анализ были включены только пациенты, получившие почечный трансплантат от живого донора [4].

Нескорректированный уровень 2-летней выживаемости оказался статистически достоверно выше в группе Неорал–ММФ по сравнению с ТАК–ММФ (94,3% по сравнению с 92,2%,  $p = 0,0006$ ). После внесения поправок для потенциально разнородных факторов риск развития недостаточности трансплантата через 2 года оказался выше у пациентов, получавших режим ТАК–ММФ, по сравнению с режимом Неорал–ММФ как для уровня недостаточности трансплантата от всех причин (КР = 1,28, ДИ 1,09–1,49,  $p = 0,002$ ), так и для уровня недостаточности трансплантата с поправкой на смертность (КР = 1,25, ДИ 1,05–1,49,  $p = 0,013$ ) [4].

Сходные результаты сохранялись и при оценке

5-летней выживаемости почечного трансплантата от живого родственного донора. Применение Неорала в комбинации с ММФ и стероидами позволило получить более высокий уровень 5-летней выживаемости трансплантата по сравнению с ТАК–ММФ–стероиды (82,1 по сравнению с 78,5%,  $p < 0,001$ ). После внесения поправок для потенциально разнородных факторов риск развития недостаточности трансплантата оставался также значительно выше при применении ТАК по сравнению с Неоралом как для уровня недостаточности трансплантата от всех причин (КР = 1,23, ДИ 1,08–1,40,  $p = 0,002$ ), так и с поправкой на смертность (КР = 1,23, ДИ 1,06–1,43,  $p = 0,006$ ) [5].

### Заключение

Усилия, направленные на усовершенствование режимов иммуносупрессивной терапии и внедрение новых иммуносупрессантов, привели к значительному снижению частоты острого отторжения и улучшению результатов пересадки почки в раннем посттрансплантационном периоде. Повсеместное использование СуА и ТАК коренным образом улучшило результаты трансплантации различных органов и уменьшило число послеоперационных осложнений. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что как СуА, так и ТАК обладают равной эффективностью, выражающейся в сопоставимой выживаемости трансплантатов и реципиентов после пересадки почки, печени и сердца.

Поэтому выбор между ингибиторами кальцинейрина, как основы поддерживающей иммуносупрессивной терапии, все чаще основывается на клинической безопасности этих препаратов и отсутствии побочных эффектов проводимого лечения. Приведенные выше данные говорят о том, что использование ТАК сопровождается достоверно большей частотой развития ПСД, что негативно сказывается на исходах трансплантации и ведет к увеличению стоимости лечения. Переход на мониторинг СуА по данным концентрации  $C_2$  обеспечивает более точную экспозицию препарата у пациентов, получающих длительную поддерживающую терапию, и *de novo* пациентов, что позволяет уменьшить частоту побочных эффектов иммуносупрессии. Таким образом, использование  $C_2$ -мониторинга СуА благоприятно влияет на отдаленную выживаемость трансплантатов и реципиентов.

В настоящее время отсутствуют четкие клинические рекомендации, позволяющие определить оптимальный режим иммуносупрессии для конкретного пациента, имеющего свои специфические характеристики, такие, как пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, отсроченная функция трансплантата. Поэтому в каждой конкретной ситуации право выбора ингибитора кальцинейрина остается за клиницистом, обладающим знанием всех особенностей пациента, его анамнеза и характерных клинических показателей, определяющих выбор наиболее эффективного и безопасного для конкретного больного режима иммуносупрессии.

### Литература

1. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А., Ермакова И.П.

Трансплантация почки. В кн.: Трансплантология: Рук. под ред. В.И. Шумакова. М: Медицина, 1995: 183–202.

2. Barama A, Perner F, Beauregard-Zollinger L et al. Absorption profiling of cyclosporine therapy for *de novo* kidney transplantation: a prospective, randomized study comparing sparse sampling to trough monitoring. *Transplantation* 2000; 69: S162. Abstract 190.

3. Bowers LD. Therapeutic monitoring for cyclosporine: difficulties in establishing a therapeutic window. *Clin Biochem* 1991; 24: 81–87.

4. Bumapradist S, Daswami A, Takemoto SK. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of Tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2003; 76: 10–15.

5. Bumapradist S, Pend A et al. Renal allograft outcomes according to initial immunosuppressive regimen: a five year follow-up of OPTN database. *Am J Transplantation* 2005; 5 (Suppl. 11): 251.

6. Burroughs TE, Krista L et al. Low-dose Tacrolimus and risk of new-onset diabetes mellitus following renal transplantation. Abstract 1540.

7. Cecka JM, Terrasaki PI. Early rejection episodes. In: Terrasaki PI, ed. *Clinical Transplants* 1989. Los Angeles: UCLA Tissue Laboratory, 1989: 425–434.

8. Citterio F, Scata M, Nanni G et al. Comparison of cyclosporine  $C_2$ -monitoring versus trough levels and 12 hour AUC monitoring in longterm kidney transplant recipients. *Transplantation* 2002; 2 (Suppl. 3): 232.

9. Cole E, Mabam N, Cardella C, Cattran D et al. Clinical benefits of Neoral  $C_2$ -monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75: 2086–2090.

10. Emre S, Genyk Y, Schluger LK et al. Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplant Int* 2000; 13: 73–78.

11. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1986–1991.

12. Fellstrom B. Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease. *Bio Drug* 2001; 15: 161–278.

13. Gonwa T, Johnson C, Absan N et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 2003; 75: 2048–2053.

14. Halloran PF, Helms LMH, Kung L et al. The temporal profile of calcineurin inhibitor by cyclosporine *in vivo*. *Transplantation* 1999; 68: 1356–1361.

15. Hricik DE, Almajie WY, Strom TB. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 979–998.

16. Irish W, Sherrill B, Brennan DC et al. Three-years posttransplant graft survival in renal – transplant patients with graft function at 6 months receiving tacrolimus or cyclosporine microemulsion within a triple-drug regimen. *Transplantation* 2003; 76: 1686–1690.

17. Johnston A, David OJ, Cooney GF. Pharmacokinetic validation of Neoral absorption profiling. *Transplant Proc* 2000; 32: 53S.

18. Johnson RWG. The clinical impact of nephrotoxicity in renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 14–17.

19. Kaban BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1725–1738.

20. Kaban BD, Dunn J, Fitts C et al. Reduced inter- and intrasubject variability in renal transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, Low-fat meals, or high-fat meals. *Transplantation* 1995; 59: 505–511.

21. Kaplan B, Schold JD et al. Long-term graft survival with Neoral and Tacrolimus: a paired kidney analysis. *J Am Soc Nephrology* 2003; 14: 2980–2984.

22. Kasiske B, Harini A et al. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrology* 2000; 11: 1735–1743.

23. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178–185.

24. Keown P. for the International Neoral Renal Transplantation Study Group. Randomized, international study of cyclosporine microemulsion profiling in renal transplantation with basiliximab immunoprophylaxis. *Am J Transplant* 2002; 2: 157.

25. Keown P, Heisel O, Balsbaw R et al. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4: 583–595.

26. Levy GA.  $C_2$ -monitoring strategy for optimizing immunosuppression from the Neoral formulation. *Bio Drugs* 2001; 15: 279.

27. *Levy G, Burra P, Cavalleri A et al.* Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine blood level monitoring based on two-hour post-dose levels. *Transplantation* 2002; 73: 953.
28. *Levy G, Smith R, O'Grady C et al.* Long-term followup of maintenance liver transplant patients converted to C<sub>2</sub> cyclosporine using Neoral immunosuppression. *Am J Transplantation* 2002; 220.
29. *Levy G, Villamil F, Samuel D et al.* Results of LIS2T, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C<sub>2</sub>-monitoring and tacrolimus with C<sub>0</sub>-monitoring in *de novo* liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1632–1638.
30. *Lindholm A, Kaban B.D.* Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 205–218.
31. *Margreiter R.* Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in renal transplantation: a randomized multicenter study. *Lancet* 2002; 359: 741–746.
32. *McLaren AJ, Fuggle S.V, Welsb K.I et al.* Chronic allograft failure in human renal transplantation: a multivariate risk factor analysis. *Ann Surg* 2000; 232: 98–103.
33. *Mor E, Sheiner P.A, Schwartz M.E et al.* Reversal of severe FK506 side effects by conversion to cyclosporine-based immunosuppression. *Transplantation* 1994; 58: 380–382.
34. *Mueller EA, Kovarik J.M, van Bree J.B et al.* Improved dose linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *Pharm Res* 1994; 11: 301–304.
35. *Nankivell B.J, Borrow R.J, Fung C.L.* The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326–2333.
36. *Neustead C.G, Johnston P.A, Will E.J, Davison A.M.* The case for withdrawal of cyclosporine after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 28–31.
37. *Oliaei A.J, Mattos A.M, Bennett W.M.* Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insights and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 384–389.
38. *Opelz G, for the Collaborative Transplant Study.* Chronic graft loss in kidney and heart transplant recipients. In: Late graft loss. Ed. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Betuel et al. Dordrecht, Boston, London, 1997: 3–12.
39. *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.
40. *Pfeffer P, Stefoni S, Carreno C et al. for the Mozart Study Group.* Monitoring of 2-hour Neoral absorption in renal transplantation shows low incidence of acute rejection in the early post-graft period: interim results of the Mozart Study. *Am J Transplant* 2002; 2 (Suppl. 3): 399.
41. *Plosker G.L, Foster R.H.* Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 5: 323–389.
42. *Schroeder T.J, Haribaran S, First M.R.* Variations in bioavailability of cyclosporine and relationship to clinical outcome in renal transplant subpopulations. *Transplant Proc* 1995; 27: 837–839.
43. *Scott L.J, McKeage K, Keam S.J, Plosker G.L.* Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003; 63: 1247–1297.
44. *Sindbi R, Lavia M.F, Paulling E et al.* Stimulated response of peripheral lymphocytes may distinguish cyclosporine effect in renal transplant recipients receiving a cyclosporine effect in renal transplant recipients receiving a cyclosporine+rapamycin regimen. *Transplantation* 2000; 69: 432–436.
45. *Sitland T, Kiberd B, Lawen J et al.* Conversion of long-term, Neoral treated kidney transplant recipients from C<sub>0</sub>- to C<sub>2</sub>-monitoring: six month followup. *Am J Transplantation* 2002; 2 (Suppl. 3): 232.
46. *Sola R, Diaz J.M, Guirado L et al.* Tacrolimus in induction immunosuppressive treatment in renal transplantation: comparison with cyclosporine. *Transplant Proc* 2003; 35: 1699–1700.
47. *Stefoni S, Midtved K, Cole E et al.* Efficacy and safety outcomes among *de novo* renal transplant recipients managed by C<sub>2</sub>-monitoring of cyclosporine a microemulsion: result of 12-month, randomized, multicenter study. *Clinical Transplantation* 2005; 79: 577–583.
48. *Tanabe K.* Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option? *Drugs* 2003; 63: 1535–1548.
49. *Taylor D.O, Barr M.L, Radovancevic B et al.* A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 336–345.
50. *Thervet E, Pfeffer P, Toselli L, Scolari M.P et al.* Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients managed by C<sub>2</sub>-monitoring of cyclosporine microemulsion. *Transplantation* 2003; 76: 903–908.
51. *Ucbida K, Nakanisi N, Yamada N et al.* Cyclosporine nephrotoxicity can be minimized by careful monitoring of whose blood trough levels. *Dev Toxicol Environ Sci* 1986; 14: 163–166.
52. *Van Gelder T.* Drug interactions with tacrolimus. *Drug Saf* 2000; 25: 707–712.
53. *Vanrenterghem Y.F.C.* Acute rejection and renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl. 1): 29–31.
54. *Vincenti F, Jensik S.C, Filo R.S et al.* A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002; 73: 775–782.
55. *Weir M.R, Fin K.J.C.* Risk for posttransplant Diabetes Mellitus with current immunosuppressive medication. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1–13.
56. *Woodward R.S, Kutinova A, Schnitzler M.A et al.* Renal graft and calcineurin inhibitor. *Transplantation* 2005; 80: 629–633.
57. *Woodward R.S, Schnitzler M.A, Baty J et al.* Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003; 3: 590.
58. *Yang H.C.* Tailoring tacrolimus-based immunotherapy in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 1): 16–20.