

# Опыт применения Сертикана – нового ингибитора сигнала пролиферации при трансплантации органов (Обзор литературы)

**Я.Г. Мойсюк, И.А. Милосердов\***

**НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ и СР РФ,**

**\* Клиническая больница № 119 ФМБА МЗ и СР РФ, г. Москва**

## Certican – new proliferation signal inhibitor: experience in solid organ transplantation

*Review*

**Y.G. Moisiuk, I.A. Miloserdov**

*Ключевые слова: иммуносупрессия, ингибиторы сигнала пролиферации, трансплантация органов.*

В настоящее время трансплантация почки является наиболее эффективным методом заместительной почечной терапии, обеспечивая социальную реабилитацию и более высокое качество жизни пациентов по сравнению с диализной терапией [18, 34, 58]. Анализ результатов 11 482 трансплантаций почки, выполненных в Канаде, показал, что 5-летняя выживаемость реципиентов выросла с 84 до 91% для операций, проведенных в 1981–1985 и 1995–1998 гг. соответственно [47]. При этом 5-летняя выживаемость трансплантатов за эти периоды также увеличилась с 63 до 80%. Вместе с тем улучшение результатов трансплантации почки сопровождается экспоненциальным увеличением числа пациентов, находящихся в «листе ожидания», что не может быть компенсировано количеством выполняемых операций. Так, на основании современных тенденций установлено, что к 2010 г. только в США в «листе ожидания» на пересадку почки будет состоять  $95\,550 \pm 5478$  пациентов, тогда как количество операций остается стабильным на протяжении последних лет и не превышает 12 000–14 000 в год [59].

Возможно, частичным решением данной проблемы является расширение пула доноров за счет постоянно возрастающего использования живых и субоптимальных доноров, в том числе доноров пожилого возраста и асистолических доноров [4, 5, 43]. С другой стороны, усилия клиницистов направлены на максимальное продление стабильной функции почечного трансплантата. Последнее условие становится реальным благодаря тщательному отбору и лечению пациентов на претрансплантационном этапе, оптимизации хирургической техники, а также улучшению ранней диагностики и лечения посттрансплантационных осложнений. Несомненно, ключевая роль в снижении числа послеоперационных осложнений, и в первую очередь частоты острого отторжения, принадлежит

современным схемам иммуносупрессивной терапии, основу которых составляют ингибиторы кальцийнейрина (ИК) [12]. Повсеместное использование данной группы препаратов кардинально улучшило результаты трансплантации почки и в то же время выявило ряд побочных эффектов, таких, как нефротоксичность и посттрансплантационный сахарный диабет, которые ограничивают отдаленную выживаемость реципиентов и трансплантатов. При этом нефротоксичность ИК наряду с острым и хроническим отторжением, ЦМВ-инфекцией, артериальной гипертензией является ключевым звеном в развитии хронической трансплантационной нефропатии – одной из ведущих причин утраты функции почечного трансплантата [36, 37, 39]. Современные подходы, направленные на нивелирование нефротоксичности ИК, заключаются в тщательном мониторинге концентрации препаратов в крови, в том числе с использованием определения концентрации циклоsporина А (ЦсА) через 2 часа после приема ( $C_2$ ) и площади под кривой «концентрация – время» (AUC), а также назначении редуцированных доз ЦсА и такролимуса в сочетании с химерными и гуманизированными моноклональными антителами, препаратами микофеноловой кислоты, ингибиторами сигнала пролиферации [12]. Перечисленные иммуносупрессанты имеют высокую эффективность и не обладают нефротоксичностью, что подтверждено результатами рандомизированных клинических испытаний.

Среди упомянутых выше препаратов ингибиторы сигнала пролиферации, к которым относятся Рапаммун (рапамицин/сиролимус, Wyeth, США) и Сертикан (эверолимус, Novartis, Швейцария), представляющие собой новый класс иммуносупрессантов с оригинальным механизмом действия и широким спектром клинических эффектов [17, 50]. Данная группа препаратов относится к макролидным антибиотикам, продуктам фермента-

**Адрес для переписки:** 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ и СР РФ

**Телефон:** 190-35-62

**E-mail:** kidneytrans@mail.ru

ции грибов *Streptomyces hygroscopicus* с противоопухолевым, иммуносупрессивным и противовирусным действием. Молекула Сертикана имеет молекулярный вес 958 Да и отличается 2-й гидроксипропилольной группой в позиции 40 от молекулы рапамицина. Эта химическая модификация привела к увеличению гидрофильности молекулы и повышению биодоступности препарата, а также позволила выпускать Сертикан в виде водорастворимых таблеток, что удобно в педиатрической практике и у пациентов с нарушениями сознания для введения препарата в назогастральный зонд.

В отличие от ИК, механизм действия которых связан с блокадой транскрипции и продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2) (сигнал I активации лимфоцитов), Сертикан прерывает пострецепторную передачу сигнала, необходимого для роста и дифференцировки гемопоэтических (Т- и В-лимфоцитов) и мезенхимальных клеток (гладкомышечных клеток сосудов и бронхов), в ответ на стимуляцию такими факторами роста, как ИЛ-2 и ИЛ-15 [2, 51]. Внутри клетки Сертикан связывается с иммуофиллином – *FK-связывающим белком-12 (FKBP-12)*. Комплекс Сертикан–*FKBP-12* взаимодействует с протеином *мишень рапамицина (Target of Rapamycin, TOR)*, имеющим две основные функции: активацию p70<sup>S6</sup>-киназы, необходимой для передачи сигнала и последующего синтеза ДНК, а также активацию каскада *фактор инициации эукариотов 4E (eIF-4E) – фосфорилированный термостабильный протеин 1 (PHAS-1)*, играющего ключевую роль в синтезе белка [52]. Таким образом, Сертикан действует на поздних стадиях клеточного цикла и прерывает его на G<sub>1</sub>-S-стадии, блокируя сигнал III активации лимфоцитов. Кроме этого, Сертикан оказывает непрямо иммуносупрессивное действие, заключающееся в угнетении эффекторных функций CD4/CD8 Т-лимфоцитов, моноцитов, а также блокаде пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов [1, 48]. Поскольку Сертикан не влияет на проведение сигнала I активации лимфоцитов, препарат тем самым сохраняет возможность развития апоптоза иммунокомпетентных клеток [30]. В настоящее время ведутся экспериментальные работы по его использованию совместно с блокаторами костимуляции, прерывающими сигнал II активации лимфоцитов, что, возможно, в ближайшем будущем позволит добиться длительной иммунологической толерантности без использования поддерживающей иммуносупрессивной терапии [31, 57]. Также установлено наличие у Сертикана выраженного противовирусного эффекта по отношению к вирусу Эпштейна–Барра, что подтверждается угнетением вирус-индуцированной пролиферации лимфобластных В-лимфоцитов и В-клеточных лимфом у мышей [35]. Это обстоятельство свидетельствует о том, что использование Сертикана может способствовать снижению частоты лимфопролиферативных заболеваний после трансплантации органов. При изучении механизмов действия эверолимуса на моделях животных установлено, что его выраженный антипролиферативный эффект распространяется не только на нормальные клетки организма, но и на клетки различных злокачественных опухолей. Данное обстоятельство имеет огромное клиническое значение, поскольку длительная медикаментозная иммуносупрессия всегда ассоциировалась с высоким риском развития

онкологических заболеваний. Кроме того, возраст реципиентов различных органов и, как следствие, частота злокачественных новообразований в последние годы неуклонно увеличиваются, что также негативно сказывается на отдаленных результатах пересадки органов. Первый опыт и перспективы использования Сертикана в онкологии более полно описаны в работе J.E. Dancey и выходят за рамки данного исследования [6].

После того как в экспериментальных исследованиях было установлено, что Сертикан подавляет реакцию «трансплантат против хозяина», его иммуносупрессивные свойства изучались на различных моделях животных после трансплантации почки, печени, сердца и легкого [11, 49, 53, 60]. Результаты вышеуказанных работ подтвердили, что Сертикан является эффективным средством для профилактики и лечения острого отторжения, купирует развитие хронического отторжения и обладает синергизмом иммуносупрессивного действия с ЦсА. Это выражается в увеличении выживаемости реципиентов и трансплантатов различных органов, замедлении развития васкулопатии трансплантата и облитерирующего бронхолита, а также позволяет использовать редуцированные дозы ЦсА, сохраняя адекватный уровень иммуносупрессии. Полученные данные позволили перейти к клиническому изучению эффективности и безопасности Сертикана после трансплантации органов, определению его фармакокинетических показателей и путей метаболизма для выработки оптимального режима дозирования и возможности комбинации с уже известными иммуносупрессантами.

Фармакокинетика эверолимуса в разовой дозе до 20 мг изучалась у реципиентов со стабильной функцией почечного трансплантата в сочетании с ЦсА и стероидами [14, 19, 22, 41]. Эти исследования показали, что максимальная концентрация в крови ( $C_{max}$ ) эверолимуса достигается в течение 3 часов после приема, а показатели  $C_{max}$  и AUC прямо пропорциональны однократной дозе препарата [14, 20, 22, 41, 42]. Период полувыведения Сертикана при однократном приеме составляет 24 часа [42]. Равновесное состояние при приеме 7,5 мг/сут эверолимуса достигается в течение 4–7 суток,  $C_{max}$  через 2 часа, а  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  и AUC прямо пропорциональны принятой дозе и не зависят от возраста, пола, веса пациента и срока после трансплантации [20, 21, 42]. Фармакокинетические показатели при приеме 1,5 и 3,0 мг/сут изучались в рамках рандомизированных двойных слепых многоцентровых клинических испытаний III фазы у 673 пациентов спустя 6 месяцев после операции [20]. Полученные данные подтвердили результаты ранее проводившихся исследований и дополнительно выявили, что у реципиентов негроидной расы клиренс Сертикана выше на 20% и соответственно им требуется увеличение суточной дозы препарата для поддержания достаточной концентрации эверолимуса [20]. При изучении влияния почечной функции на клиренс Сертикана у 81 *de novo* реципиента почечного трансплантата в сочетании с ЦсА и стероидами не было выявлено каких-либо достоверных изменений в показателях клиренса препарата в зависимости от функции (удовлетворительной или сниженной) почечного трансплантата [21]. В то же время анализ влияния функции печени, проведенный у 8 пациентов с печеночной недостаточностью, соответствующей 7–9 баллам по

классификации Child-Pugh, после однократного приема 2 мг Сертикана показал, что клиренс Сертикана снижается на 53%, AUC увеличивается на 114%, а период полувыведения удлинняется на 79% [21]. Таким образом, у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью рекомендуется снижение дозы препарата в среднем на 50% [21]. Введение Сертикана в назогастральный зонд у 26 реципиентов печеночного трансплантата не влияло на фармакокинетические показатели, тогда как при наружном дренировании желчи снижается пиковая концентрация без уменьшения AUC [28]. В другом исследовании у 119 *de novo* реципиентов после пересадки печени установлено, что при приеме Сертикана в дозе 1, 2 и 4 мг/сут равновесное состояние достигается в течение 7 суток с пропорциональным увеличением фармакокинетических показателей в зависимости от принимаемой дозы [29].

Метаболизм эверолимуса, так же как и ЦсА, осуществляется при помощи изофермента CYP3A системы цитохрома P450 печени и P-гликопротеином клеток желудочно-кишечного тракта, что подразумевает конкурентное взаимодействие между препаратами за ферментные системы. Тем не менее на стадии экспериментальных исследований установлено одностороннее влияние ЦсА на фармакокинетику Сертикана [9, 10, 46]. Всесторонний анализ совместного приема ЦсА и различных дозировок Сертикана не выявил каких-либо изменений фармакокинетики ЦсА у реципиентов после трансплантации почки и печени в период до 1 года после операции [22, 28]. При этом, как уже говорилось, совместный прием этих препаратов ведет к изменению метаболизма именно Сертикана. Так, при приеме 2 мг/сут Сертикана или его комбинации с Неоралом в дозе 175 мг/сут или Сандиммуном в дозе 300 мг/сут у 24 здоровых добровольцев отмечено повышение  $C_{max}$  Сертикана на 82% при его сочетании с Неоралом, тогда как Сандиммун не влиял на данный показатель [23]. Обе лекарственные формы ЦсА достоверно увеличивают AUC Сертикана и не влияют на период его полувыведения. Таким образом, отмена ЦсА при его использовании в сочетании с Сертиканом требует тщательного мониторинга концентрации последнего и адекватного увеличения его суточной дозы. Взаимодействие с лекарственными препаратами, влияющими на активность системы цитохрома P450, также изучалось на здоровых добровольцах [20, 23, 24]. В этих исследованиях установлено, что индукторы цитохрома P450 (рифампицин и др.) достоверно увеличивают клиренс Сертикана, тогда как ингибиторы цитохрома P450 (эритромицин, кетоконазол) значительно повышают его концентрацию в крови. Это обстоятельство необходимо учитывать при совместном назначении препаратов, чтобы не допустить развития побочных эффектов или «провала» иммуносупрессивной терапии.

На I фазе клинических исследований Сертикана в сочетании с Неоралом и стероидами у реципиентов почечного трансплантата установлено, что данный препарат имеет спектр побочных эффектов, аналогичный сиролимусу, в том числе по частоте встречаемости гипертриглицеридемии и тромбоцитопении, а частота инфекционных осложнений прямо пропорциональна суточной дозе эверолимуса [40]. При этом не было отмечено негативного влияния Сертикана в суточной

дозе 0,75–7,5 мг на функцию почечного трансплантата. Аналогичные результаты были получены на II фазе клинических исследований по определению оптимальной суточной дозы Сертикана у 103 *de novo* реципиентов почечного трансплантата [15]. В этом двойном слепом исследовании пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую Сертикан, Неорал и стероиды, и были распределены на 3 группы в зависимости от суточной дозы Сертикана (1, 2, 4 мг/сут) с периодом наблюдения 6 месяцев после операции. Результаты данного исследования показали, что частота острого отторжения, подтвержденного биопсией (ООПБ), составила 32,4; 14,7 и 25,7% у пациентов, получавших Сертикан в дозе 1, 2 и 4 мг/сут соответственно [15]. И хотя целью исследования не являлось определение эффективности препарата, частота умеренного и тяжелого острого отторжения была достоверно выше в группе пациентов, получавших Сертикан в дозе 1 мг/сут. Уровень липидов крови на фоне приема Сертикана вырос во всех группах пациентов по сравнению с исходными данными. Тем не менее достоверные отличия получены лишь у пациентов, получавших Сертикан в дозе 4 мг/сут. В этой группе у 20,6% пациентов уровень общего холестерина превышал 350 мг/дл к концу исследования. В то же время у них отмечено достоверное увеличение частоты инфекционных осложнений без увеличения эффективности иммуносупрессивной терапии.

Полученные данные легли в основу III фазы двух крупных исследований (рандомизированных многоцентровых двойных слепых) – по сравнению эффективности Сертикана в дозе 1,5 и 3 мг/сут и Селлсепта в дозе 2 г/сут в сочетании с Неоралом и стероидами у реципиентов после трансплантации почки [53, 54]. В Американское исследование было включено 583 пациента, тогда как в Международном исследовании приняло участие 588 пациентов. Все пациенты в зависимости от суточной дозы Сертикана или приема Селлсепта были распределены на 3 группы в соотношении 1:1:1. Период наблюдения составил 3 года после операции. При этом в течение 12 месяцев после операции исследование являлось двойным слепым, а в последующем носило характер открытого исследования. Первичными конечными точками в обоих исследованиях было принято отсутствие эффективности (*efficacy failure*) – комбинированный показатель, включающий в себя ООПБ, утрату трансплантата, смерть и выход из исследования. В обоих исследованиях использовались стандартные дозы Неорала с поддержанием  $C_0$ -концентраций в диапазоне 150–400 нг/мл в первый месяц после операции и 100–300 нг/мл в течение последующего периода наблюдения. Частота «отсутствия эффективности» к концу исследования достоверно не отличалась между различными группами в обоих исследованиях. Так, в Американском исследовании данный показатель не превышал 33,7; 34,0 и 31,1% в группе Сертикана 1,5 мг/сут, 3 мг/сут и Селлсепта 2 г/сут, тогда как в Международном исследовании частота отсутствия эффективности составила 33,0; 38,9 и 37,2% соответственно [54, 16]. Частота ООПБ также достоверно не отличалась между группами в обоих исследованиях и колебалась в пределах 19–24% к первому году после операции. Достоверные различия были получены в Американском

исследовании лишь в частоте стероид-резистентного отторжения к 6-му месяцу после операции у пациентов, получавших Сертикан в дозе 1,5 мг/сут и Селлсепт 2 г/сут (10% vs 18%;  $p = 0,014$ ) [54]. Выживаемость пациентов и трансплантатов сохранялась на высоком уровне (>90%) в течение всего периода наблюдения и не различалась между группами в обоих исследованиях.

Анализ влияния концентрации  $C_0$  эверолимуса на эффективность иммуносупрессивной терапии, проведенный у 779 пациентов в рамках вышеуказанных клинических исследований, выявил статистически достоверную взаимосвязь между  $C_0$  и отсутствием острого отторжения. При этом установлено, что среди пациентов, имеющих  $C_0$  более 3,5 нг/мл, отсутствие острого отторжения отмечено у 67,6%, тогда как в группе пациентов, имеющих  $C_0$  более 7,8 нг/мл, данный показатель был 91,4% [16]. В группе пациентов с концентрацией эверолимуса ниже 3 нг/мл риск ООПБ в 3,4 раза выше по сравнению с теми пациентами, у которых данный показатель находился в пределах 3–8 нг/мл ( $p < 0,0001$ ) [33]. Таким образом, на основании полученных данных установлено, что поддержание концентрации  $C_0$  Сертикана в диапазоне 3–8 нг/мл считается достаточным для эффективной безопасной иммуносупрессии, эквивалентной приему Селлсепта в дозе 2 г/сут в сочетании с Неоралом и стероидами, после трансплантации почки. Вместе с тем тогда же было установлено, что прием Сертикана совместно с общепринятыми дозами ЦСА сопровождается увеличением среднего уровня креатинина по сравнению с группой пациентов, получавших Селлсепт. При снижении ЦСА до 50–75 нг/мл происходило незначительное улучшение функции почечного трансплантата, хотя уровень креатинина оставался по-прежнему выше, чем в группе сравнения. Снижение ЦСА в среднем на 30% в группе эверолимуса не сопровождалось увеличением частоты ООПБ. Поскольку известно, что у Сертикана отсутствует какой-либо нефротоксический эффект, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), по мнению исследователей, обусловлено потенцированием нефротоксического действия ЦСА. Аналогичные результаты были получены при совместном приеме сиролимуса и ЦСА [17, 18]. В дальнейшем данные 3-летнего исследования II фазы подтвердили вышеперечисленные наблюдения [7]. В этом исследовании реципиенты почечного трансплантата получали Сертикан 3 мг/сут в сочетании с базиликсимабом и стероидами. Группы отличались назначением общетерапевтических (125–250 нг/мл) или редуцированных (50–100 нг/мл) дозировок ЦСА. Частота «отсутствия эффективности» была достоверно ниже в группе с использованием редуцированных дозировок ЦСА на всех этапах исследования. Причем частота ООПБ имела аналогичный характер и к концу исследования составила 12,1 и 18,9% соответственно [38]. Необходимо отметить, что средний уровень креатинина в группе с назначением редуцированных дозировок ЦСА имел тенденцию к снижению, тогда как СКФ была достоверно ниже ( $p = 0,007$ ). Через 12 месяцев после начала исследования у пациентов первой группы проводилось снижение уровня ЦСА до достижения  $C_0$ -концентрации ЦСА 50–75 нг/мл с поддержанием адекватной концентрации эверолимуса более 3 нг/мл. Это привело к снижению среднего уровня кре-

атинина без потери эффективности иммуносупрессивной терапии. Результаты приведенных исследований свидетельствуют о синергизме иммуносупрессивного действия Сертикана и ЦСА и позволяют использовать редуцированные дозировки ЦСА для улучшения функции почечного аллотрансплантата.

Большой и длительный опыт использования ИК в качестве основы иммуносупрессивной терапии способствовал выработке подходов к нивелированию их нефротоксического эффекта и сохранению функции почечного трансплантата, заключающихся в снижении дозы или их отмене на фоне назначения других иммуносупрессантов, не обладающих нефротоксичностью. С учетом нефротоксического действия общепринятых дозировок ЦСА при совместном назначении с Сертиканом дальнейшее изучение клинической эффективности было сконцентрировано на оптимизации их использования под контролем концентрации в крови ( $C_0$  для Сертикана и  $C_2$  для Неорала) [7, 25, 27, 44, 56]. В исследовании A2306 пациенты получали 1,5 или 3 мг/сут Сертикана и стероиды в сочетании с Неоралом и поддержанием его  $C_2$ -концентрации на уровне 1000–1400 нг/мл (0–4 нед.), 700–900 нг/мл (5–8 нед.), 550–650 нг/мл (9–12 нед.), 350–450 нг/мл (12–24 нед.). В аналогичном исследовании A2307 все пациенты дополнительно получили 2 введения базиликсимаба на 0-й и 4-й день после операции, поэтому  $C_2$ -концентрации Неорала были ниже – 500–700 нг/мл (0–8 нед.) и 350–450 нг/мл в последующем. Первичной конечной точкой в обоих исследованиях был принят уровень креатинина и СКФ. Функция почечного трансплантата, по данным этих исследований, была значительно лучше по сравнению с аналогичными результатами Международного и Американского исследований. По завершении исследования A2306 средняя СКФ в группах Сертикана 1,5 и 3 мг/сут составила 69 и 65 мл/мин, а средний уровень креатинина – 133 и 141 ммоль/л. В исследовании A2307 также получены подобные результаты. Частота отсутствия эффективности была также сопоставима в обоих исследованиях. При этом в исследовании A2306 частота ООПБ в течение 6 месяцев была выше по сравнению с исследованием A2307 (25 vs 13,7% и 15,2 vs 15,1%) для пациентов, получавших Сертикан в дозе 1,5 и 3 мг/сут соответственно. Эти данные подтверждают положительный эффект использования антагонистов ИЛ-2-рецепторов на этапе индукции после трансплантации почки.

Возможность полной отмены ИК при совместном использовании эверолимуса в настоящее время находится на этапе изучения в рамках крупных клинических исследований [45]. Имеющиеся данные метаанализа отмены ИК при использовании сиролимуса свидетельствуют о том, что в результате этого у пациентов достоверно улучшается функция почечного трансплантата и снижается артериальное давление [45]. В то же время на 8% увеличивается риск острого отторжения, хотя частота потери трансплантатов или смерти остается на прежнем уровне. Таким образом, отмена ИК на фоне использования ингибиторов сигнала пролиферации через 2–3 месяца после трансплантации почки сопровождается замедлением прогрессирования ХТН. Однако в выборе данной тактики необходим осторожный и тщательно взвешенный подход с учетом индивидуаль-

ных особенностей пациента, и, по-видимому, он неприемлем у пациентов с эпизодами острого отторжения в анамнезе или морфологическими признаками острого субклинического отторжения.

На сегодняшний день получены предварительные данные совместного использования Сертикана с поддержанием  $C_0$ -концентрации на уровне 6–8 нг/мл и нового иммуносупрессанта FTY720 в дозе 2,5 мг/сут у реципиентов почечного трансплантата с высоким риском отсроченной функции [13]. Результаты этого исследования свидетельствуют о высокой эффективности данной комбинации и отсутствии негативного влияния на функцию почечного трансплантата.

Изучение эффективности Сертикана в дозе 1,5 и 3 мг/сут у пациентов после трансплантации сердца было проведено в рамках рандомизированного многоцентрового международного исследования у 634 пациентов в сочетании со стандартными дозами Неорала и стероидами по сравнению с трехкомпонентной иммуносупрессивной терапией, включающей Неорал, азатиоприн (АЗА) и стероиды [8]. Период наблюдения составил 2 года после операции, причем в первый год исследование носило характер двойного слепого, тогда как в последующем было открытым. Первичной конечной точкой исследования также являлось «отсутствие эффективности», включающее ООПБ (3А стадия и выше), утрату трансплантата/ретрансплантацию, смерть или досрочный выход из исследования. В течение 12 месяцев после операции эффективность Сертикана была достоверно выше по сравнению с АЗА. Так, частота отсутствия эффективности в группе Сертикана 1,5 и 3 мг/сут составила 41,6 и 32,2%, тогда как в группе АЗА данный показатель был на уровне 52,8% ( $p < 0,001$  и  $p < 0,02$  соответственно). Частота ООПБ в группах Сертикана была также достоверно ниже по сравнению с АЗА и составила 31, 21 и 46% соответственно. Выживаемость реципиентов и трансплантатов в двух группах не имела статистически достоверных различий. При изучении клинической безопасности различных схем иммуносупрессивной терапии установлено, что использование Сертикана сопровождается достоверно меньшей частотой развития цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции по сравнению с АЗА и данный показатель составляет по 8% в группах Сертикана и 22% в группе АЗА ( $p < 0,001$ ). В то же время частота бактериальных инфекций была достоверно выше в группах Сертикана [8].

Известно, что длительный прием базисной иммуносупрессивной терапии, включающей ИК, в большинстве случаев ведет к развитию васкулопатии трансплантата и различной степени его дисфункции. Для объективной оценки этого явления у 211 реципиентов трансплантата сердца, включенных в исследование по сравнению эффективности Сертикана и АЗА, проводилась оценка частоты развития и прогрессирования болезни коронарных артерий пересаженного сердца по данным внутрисосудистой ультрасонографии [7]. Первичной конечной точкой исследования как эквивалент васкулопатии трансплантата было принято увеличение толщины интимы коронарных артерий более чем на 0,5 мм к 12 месяцам после операции по сравнению с исходными размерами, определяемыми через 6 недель после операции. Полученные данные подтвердили, что прием Сертикана сопровождается снижением частоты

развития и прогрессирования болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Максимальное увеличение толщины интимы в группе Сертикана 1,5 и 3 мг/сут не превышало 0,04 и 0,03 мм, тогда как при приеме АЗА данный показатель составил 0,10 мм ( $p = 0,01$  и  $p = 0,003$  соответственно). Направленность и величина всех ультразвуковых измерений не имели значимых отличий и свидетельствовали о преимуществах Сертикана [57]. Следует отметить, что до начала использования эверолимуса ни один препарат не продемонстрировал своих преимуществ по сравнению с АЗА в профилактике болезни коронарных артерий пересаженного сердца [7].

В настоящее время опубликованы результаты единственного исследования по изучению эффективности Сертикана у реципиентов после трансплантации печени [29]. В этом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании по определению оптимальной дозы Сертикана у 119 *de novo* реципиентов печеночного трансплантата препарат назначался в суточной дозе 1, 2 и 4 мг, разделенной на два приема, в составе трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии с Неоралом и стероидами. Полученные данные свидетельствуют о том, что прием Сертикана в вышеуказанных дозировках ведет к статистически достоверному снижению частоты острого отторжения по сравнению с плацебо и этот показатель составляет 28,6; 23,3 и 25,8% для пациентов, получавших Сертикан, и 36,7% для группы плацебо. Выживаемость трансплантатов и реципиентов достоверно не различалась между группами и оставалась на высоком уровне к окончанию исследования [29].

Использование иммуносупрессивной терапии сопровождается увеличением частоты развития злокачественных новообразований и инфекционных осложнений, в особенности оппортунистической инфекции. Клиническая безопасность Сертикана изучена у 3200 пациентов после трансплантации почки и сердца [3]. Известно, что спектр побочных эффектов значительно не отличается между этими группами пациентов. На основании данных клинических исследований установлено, что использование Сертикана в дозе 1,5 мг/сут сопровождается меньшей частотой побочных эффектов по сравнению с дозой 3 мг/сут. Поэтому рекомендуемая стартовая доза препарата составляет 0,75 мг дважды в сутки [3]. Среди побочных эффектов, обусловленных приемом Сертикана, отмечено развитие гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и транзиторное снижение числа тромбоцитов. Повышение уровня холестерина и триглицеридов обычно происходит в течение 2 месяцев после начала терапии и в последующем стабилизируется. Нарушения липидного обмена отмечены у 30,6% пациентов, принимавших Сертикан, и только у 22,4% пациентов из группы ММФ. И хотя эти показатели не достигали уровня статистической значимости, средние уровни общего холестерина и триглицеридов были достоверно выше в группе Сертикана (6,0 vs 5,5 ммоль/л) ( $p < 0,05$ ) [3]. Аналогичные данные получены в исследовании у реципиентов после трансплантации сердца [8]. Следует отметить, что нарушение липидного обмена не привело к увеличению серьезных сердечно-сосудистых осложнений в течение 48 месяцев наблюдения [7]. Так, средний уровень холестерина и триглицеридов в группе Сертикана составил 5,8 и 3,1 ммоль/л, тогда как в группе АЗА эти

показатели равнялись 5,2 и 2,1 ммоль/л ( $p < 0,01$ ) [7]. При этом меры коррекции липидного обмена заключаются в назначении диеты и препаратов из группы статинов, что является вполне достаточным и эффективным. Снижение числа тромбоцитов, как правило, происходит через 2–3 недели после начала лечения и спонтанно ликвидируется у большинства пациентов, не требуя каких-либо лечебных мероприятий [45, 46]. При использовании Сертикана в клинических исследованиях не было отмечено увеличения частоты развития злокачественных новообразований вне зависимости от суточной дозы препарата. Так, этот показатель не превышал 5% в группах Сертикана и 5–6% в группе ММФ через 3 года после пересадки почки [55]. Через 1 год после трансплантации сердца частота злокачественных новообразований в группе Сертикана составила 7,5%, а в группе АЗА – 5,1%, однако эти различия не являются статистически достоверными ( $p > 0,05$ ) [3]. Общее число инфекционных осложнений в рамках каждого исследования также не имело статистических различий между группами. Однако прием Сертикана сопровождается увеличением числа раневых осложнений, а также частоты развития лимфоцеле после трансплантации почки [3]. В исследованиях III фазы раневые осложнения и лимфоцеле имели место в 9 и 16% случаев у пациентов из группы Сертикана 1,5 мг/сут, в 12 и 18% при приеме Сертикана 3,0 мг/сут и у 4 и 12% пациентов при приеме Селлсепта 2 г/сут. Вышеуказанные осложнения не являлись тяжелыми или угрожающими жизни, а их лечение проводилось по общепринятым принципам. В то же время частота вирусных инфекций, включающая герпетическую и ЦМВ-инфекцию, была достоверно ниже в группе Сертикана в дозе 1,5 и 3 мг/сут по сравнению с АЗА у реципиентов после пересадки сердца. Так, частота ЦМВ-инфекции составила 7,7; 7,6 и 21,5% соответственно ( $p < 0,001$ ), а герпетическая инфекция имела место у 14,8; 17,1 и 31,3% пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ) [56]. В свою очередь, частота бактериальных инфекций была достоверно выше среди пациентов из группы Сертикана 3 мг/сут по сравнению с АЗА и составила 37,9% против 24,8% ( $p < 0,001$ ) к первому году после операции. Эти тенденции сохранились и до окончания исследования. Тем не менее инфекционные осложнения не были отмечены как причины смерти пациентов ни в одном случае. Аналогичные результаты по отношению к ЦМВ-инфекции были получены в рамках Международного исследования по сравнению Сертикана и Селлсепта после пересадки почки [7]. Частота ЦМВ-инфекции имела место у 5,2 и 7,6% пациентов из группы Сертикана 1,5 и 3 мг/сут, тогда как в группе Селлсепта ее развитие отмечено у 19,4% пациентов ( $p < 0,001$ ) [7]. При сравнении частоты ЦМВ-инфекции после пересадки сердца данный показатель в группах эверолимуса 1,5 и 3 мг/сут был также статистически достоверно ниже по сравнению с группой АЗА и составил 7,7 и 7,6% против 21,5% ( $p < 0,001$ ) [7]. Приведенные данные свидетельствуют о высокой селективности иммуносупрессивного действия Сертикана и, возможно, опосредованном противовирусном действии препарата.

Рассматривая клиническую безопасность Сертикана, следует отметить, что совместное использование эверолимуса и стандартных дозировок ЦСА обладает нефротоксическим эффектом. Результаты использо-

вания Сертикана в сочетании с общепринятыми дозировками ЦСА в рамках клинических исследований III фазы после пересадки почки и сердца выявили достоверное увеличение креатинина сыворотки в группе пациентов, получавших эверолимус, по сравнению с группой ММФ или АЗА, что говорит о потенцировании нефротоксического эффекта ЦСА. Так, средний уровень креатинина в группе Сертикана колебался в пределах 175–216 ммоль/л, тогда как в группах сравнения данный показатель в среднем не превышал 147–183 ммоль/л [45]. Принятые позднее дополнения к протоколу исследований, позволявшие существенно снизить уровень ЦСА, способствовали стабилизации функции почечных трансплантатов. Однако клиренс креатинина оставался ниже в группах эверолимуса по сравнению с группой ММФ, особенно при приеме Сертикана в дозе 3 мг/сут. Последующие исследования А2306 и А2307, проведенные с целью изучения совместного использования Сертикана и редуцированных дозировок ЦСА с контролем  $C_2$ -концентрации Неорала, подтвердили возможность проведения эффективной иммуносупрессии и нивелирования нефротоксического эффекта [45]. Функция почечных трансплантатов оставалась сопоставимой с аналогичным показателем, полученным в рамках Международного и Американского исследований у пациентов из группы ММФ. После трансплантации сердца у 30% пациентов из группы Сертикана также было отмечено повышение уровня креатинина и снижение уровня СКФ. После введения дополнения к протоколу исследования, позволившему снизить  $C_0$ -концентрацию ЦСА до 100 нг/мл, функция почек стабилизировалась или улучшилась у 85% пациентов [45].

### Заключение

Поиск оптимальной иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов остается трудноразрешимой задачей, несмотря на расширение арсенала иммуносупрессантов, понимание механизмов развития острого отторжения и выработку новых подходов к совместному использованию различных классов препаратов. Сертикан (эверолимус) – новый иммуносупрессант, представитель класса ингибиторов сигнала пролиферации, показанный для профилактики острого отторжения у пациентов низкого и среднего иммунологического риска после пересадки почки и сердца. На сегодняшний день получены результаты клинических исследований по эффективному использованию Сертикана в суточной дозе 1,5 и 3 мг/сут совместно с ЦСА и стероидами. В этих исследованиях показано, что эверолимус в дозе 1,5 и 3 мг/сут эквивалентен приему ММФ в дозе 2 г/сут. Для поддержания оптимального уровня иммуносупрессии необходимо рутинное мониторирование концентрации эверолимуса в крови. Рекомендуемый терапевтический диапазон концентрации  $C_0$  составляет от 3 до 8 нг/мл. Метаболизм Сертикана осуществляется системой цитохрома Р450 печени и Р-гликопротеином, что необходимо учитывать при совместном назначении с индукторами и/или ингибиторами вышеуказанных ферментных систем. Исходя из данных фармакокинетики, изменение суточной дозы препарата наиболее целесообразно проводить спустя 4 суток после по-

следного изменения. При нарушении функции печени (7–9 баллов по Child-Pugh) рекомендуется снижение дозы Сертикана на 50%. Среди побочных эффектов, обусловленных приемом Сертикана, отмечены нарушение липидного обмена, миелосупрессия, раневые осложнения и развитие лимфоцеле после пересадки почки. Спектр побочных эффектов обусловлен механизмом действия препарата. Следует также отметить потенцирование Сертиканом нефротоксического эффекта ЦСА при использовании последнего в стандартных дозировках. Снижение дозы ЦСА ведет к улучшению почечной функции, в том числе и у пациентов после пересадки сердца, без снижения эффективности иммуносупрессивной терапии. Редукция ЦСА производится не ранее чем через 1 месяц после операции. При этом необходимо иметь в виду, что самостоятельно эверолимус не обладает нефротоксическим эффектом. Кроме того, у Сертикана обнаружены антипролиферативное, противоопухолевое и опосредованное противовирусное действия. Вышеперечисленные эффекты имеют большое клиническое значение в связи с постоянно увеличивающимся использованием почек от маргинальных доноров, увеличением числа реципиентов пожилого возраста с высоким риском развития злокачественных новообразований. Таким образом, данные по использованию Сертикана после трансплантации органов свидетельствуют о высоком иммуносупрессивном действии препарата и удовлетворительной клинической безопасности, а дальнейшее накопление опыта будет способствовать определению его места в арсенале иммуносупрессивной терапии.

### Литература

1. *Abraham R.T., Wiederrecht G.J.* Immunopharmacology of rapamycin. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 483.
2. *Bobler T., Waiser J., Budder K.* et al. The *in vivo* effect of rapamycin derivative SDZ RAD on lymphocyte proliferation. *Transplant Proc* 1998; 30: 2195.
3. *Chapman T.M., Perry C.M.* Everolimus. *Drugs* 2004; 64 (8): 861.
4. *Cecka J.M., Terasaki P.I.* (eds.). *Clinical Transplant 2003*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 2003: 1.
5. *Coben B., Smits J.M., Haase B.* et al. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20: 34.
6. *Dancey J.E.* Inhibitors of the mammalian target of rapamycin. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14 (3): 313.
7. *Dunn C., Croom K.F.* Everolimus. A review of its use in renal and cardiac transplantation. *Drugs* 2006; 66 (5): 2.
8. *Eisen H., Dorent R., Mancini D.* et al. Safety and efficacy of everolimus (RAD) as part of a triple immunosuppressive regimen in *de novo* cardiac transplant recipients: six-month analysis. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 55.
9. *Hausen B., Boeke K., Berry G.J., Segarra I.T., Christians U., Morris R.E.* Suppression of acute rejection in allogeneic rat lung transplantation: a study of the efficacy and pharmacokinetics of rapamycin derivative (SDZ RAD) used alone and in combination with a microemulsion formulation of cyclosporine. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 150.
10. *Hausen B., Ikonen T., Briffa N.* et al. Combined immunosuppression with cyclosporine (Neoral) and SDZ RAD in non-human primate lung transplantation: systematic pharmacokinetic-based trials to improve efficacy and tolerability. *Transplantation* 2000; 69: 76.
11. *Haussen B., Gumberi J., Bberry G.J.* et al. Prevention of acute allograft rejection in nonhuman primate lung transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 488.
12. *Hussar D.A.* New drugs of 1999. *J Am Pharmaceut Soc* 2000; 40: 181.
13. *Kaban B.* FTY-720 in combination with RAD: a calcineurin antagonist-free maintenance immunosuppression strategy. 2001: A Transplant Odyssey. The Future is Here. Istanbul, Turkey: 2001: 12.5.
14. *Kaban B., Wong R.L., Carter C.* et al. A Phase I study of a 4-week course of SDZ-RAD (RAD) in quiescent cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1100.
15. *Kaban B., Kaplan B., Lorber M.I.* et al. RAD in *de novo* renal transplantation: comparison of three doses on the incidence and severity of acute rejection. *Transplantation* 2001; 71: 1400.
16. *Kaplan B., Tedesco-Silva H., Mendez R.* et al. North/South American, double-blind parallel group study of the safety and efficacy of Certican (RAD) versus mycophenolate mofetil (MMF) in combination with Neoral and corticosteroids. *Am J Transplant* 2001; 1 (Suppl. 1): 475.
17. *Kelly P., Gruber S.A., Bebbod F., Kaban B.D.* Sirolimus, a new potent immunosuppressive agent. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1148.
18. *Keown P.* Improving quality of life. The new target for transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 67.
19. *Kirshner G.I., Winkler M., Muller L.* et al. Pharmacokinetics of SDZ RAD and cyclosporine including their metabolites in seven kidney graft patients after the first dose of SDZ RAD. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 449.
20. *Kovarik J.M., Hsu C.H., McMabon L., Berthier S., Rordorf C.* Population pharmacokinetics of everolimus in *de novo* renal transplant patients: impact of ethnicity and comedication. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 247.
21. *Kovarik J.M., Sabia H., Rouilly M.* et al. Influence of renal and hepatic impairment on everolimus pharmacokinetics: Are dose adjustments necessary? *Am J Transplant* 2001; 1 (Suppl. 1): 989.
22. *Kovarik J.M., Kaban B., Kaplan B.* et al. Longitudinal assessment of everolimus in *de novo* renal transplant recipients over the first post-transplant year: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and influence on cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 48.
23. *Kovarik J.M., Kalbag J., Figueiredo J., Rouilly M., O'Bannon L.F., Rordorf C.* Differential influence of two cyclosporine formulations on everolimus pharmacokinetics: a clinically relevant pharmacokinetic interaction. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 95.
24. *Kovarik J.M., Hartmann S., Figueiredo J.* et al. Rifampin (a P450 enzyme-inducer) significantly increases the clearance of everolimus: implications for coadministration. *Am J Transplant* 2001; 1 (Suppl. 1): 643.
25. *Kovarik J.M.* Everolimus. A proliferation signal inhibitor targeting primary causes of allograft dysfunction. *Drugs of Today* 2004; 40 (2): 101.
26. *Kuypers D.R.* Benefit-risk assessments of sirolimus in renal transplantation. *Drug Saf* 2005; 28: 153.
27. *Leone J., Vitko S., Whelchel J.* et al. Excellent graft function in *de novo* kidney transplant recipients treated with Certican, Simulect and reduced Neoral exposure: 24 month results. *Am J Transplant* 2005; 5 (Suppl. 11): A1010.
28. *Levy G.A., Grant D., Paradis K., Campestrini J., Smith T., Kovarik J.M.* Pharmacokinetics and tolerability of 40-0-[2-hydroxyethyl]rapamycin in *de novo* liver transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71: 160.
29. *Levy G.* A one-year, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-finding study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of RAD in *de novo* liver transplant recipients. 2001: A Transplant Odyssey. The Future is Here. Istanbul, Turkey: 2001: 8.2.
30. *Li Y., Zheng X., Li X.* et al. Combined costimulation blockade plus rapamycin but not cyclosporine produces permanent engraftment. *Transplantation* 1998; 66: 1387.
31. *Li Y., Li X., Zheng X.* et al. Blocking both signal I and signal II of T-cell activation prevents apoptosis of alloreactive T-cells and induction of peripheral allograft tolerance. *Nat Med* 1999; 5: 1298.
32. *Lorber M.I., Mulgaonkar S., Butt K.M.* et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in *de novo* renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation* 2005; 80: 244.
33. *Lorber M.I., Ponticelli C., Whelchel J.* et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy, and safety data. *Clin Transplant* 2005; 19: 145.
34. *Matas A.J., Lawson W., McHugh L.* et al. Employment patterns after successful kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 729.
35. *Majewski M., Korecka M., Kossev P.* et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of the human Epstein-Barr virus-transformed B-lymphocytes *in vitro* and *in vivo*: a potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4285.
36. *Monaco A.P., Burke J.F.Jr., Ferguson R.M.* et al. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 round table discussion. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (1): 150.

37. Nankiwell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326.
38. Nasban B, Curtis J, Ponticelli C et al. Everolimus and reduced exposure cyclosporine in *de novo* renal-transplant recipients: a three year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 2004; 78: 1332.
39. Nasban B. The role of Certican (everolimus, RAD) in the many pathways of chronic rejection. *Transplant Proc* 2001; 33: 3215.
40. Nasban B. Review of the proliferation inhibitor everolimus. *Expert Opin Invest Drugs* 2002; 11 (12): 1845.
41. Neumaier HH, Paradis K, Korn A et al. Entry-into-human study with the novel immunosuppressant SDZ RAD in stable renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 694.
42. Neumayer HH, Paradis K, Korn A et al. Entry-into-human study with the novel immunosuppressant SDZ RAD in stable renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 694.
43. Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA et al. A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric and living donors. *Kidney Int* 2000; 58: 2585.
44. Pascual J, Cambi V, Dissegna D et al. Efficacy and safety of 2 doses of everolimus combined with reduced dose Neoral in *de novo* kidney transplant recipients: 24 months analysis. *Am J Transplant* 2005; 5 (Suppl. 11): A1010.
45. Pascual J, Ioannis NB, Campistol J.M. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transplantation Reviews* 2006; 20: 1.
46. Serkova N, Hausen B, Berry G.J et al. Tissue distribution and clinical monitoring of the novel macrolide immunosuppressant SDZ-RAD and its metabolites in monkey lung transplant recipients: interaction with cyclosporine. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 323.
47. Schaubel DE, Jeffery JR, Mao Y et al. Trends in mortality and graft failure for renal transplant patients. *CMAJ* 2002; 167: 137.
48. Schmidbauer G, Hancock W, Wascowska B et al. Abrogation by rapamycin of accelerated rejection in sensitized rats by inhibition of alloantibody responses and selective suppression of intragraft mononuclear and endothelial cell activation, cytokine production, and cell adhesion. *Transplantation* 1994; 57: 933.
49. Schuurman HJ, Schuler W, Ringers J, Jonker M. The macrolide SDZ RAD is efficacious in a nonhuman primate model of allotransplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 2198.
50. Schuurman HJ, Cottens S, Fuchs S et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative. *Transplantation* 1997; 64: 32.
51. Schuler W, Sedrani R, Cottens S et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative. Pharmacological properties *in vitro* and *in vivo*. *Transplantation* 1997; 64: 36.
52. Viella-Bach M, Nuzzi P, Fang Y, Chen J. The FKBP12-rapamycin-binding domain is required for FKBP12-rapamycin-associated protein kinase activity and G1 progression. *J Biol Chem* 1999; 274: 4266.
53. Vilkicky O, Zou H, Muller V, Lacha J, Szabo A, Heemann U. SDZ-RAD prevents manifestation of chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation* 2000; 69: 497.
54. Vitko S, Margreiter R, Weimar W et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in *de novo* renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78: 1532.
55. Vitko S, Margreiter R, Weimar W et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in *de novo* renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2521.
56. Vitko S, Tedesco H, Eris J et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 2004; 4: 626.
57. Wells A, Li X, Li Y et al. Requirement for T-cell apoptosis of alloreactive T-cells and induction of peripheral transplantation tolerance. *Nat Med* 1999; 5: 1303.
58. Wolfe RA, Asby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725.
59. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2753.
60. Yamashita K, Hashimoto T, Kobayashi T, Nan H et al. Effect of new immunosuppressants RAD and FTY720 on rat liver transplantation. 2001: A Transplant Odyssey. The Future Is Here. Istanbul, Turkey: 2001: FC3. 8.