

# Імуносупресивна терапія після трансплантації нирки

(Рекомендації Європейської асоціації урологів, 2004 р.)

## Резюме

1. Профілактична імуносупресивна терапія після трансплантації нирки має тривати невизначений час, незважаючи на те, що за необхідності можливі різні протоколи імуносупресії з відповідною зміною препаратів. Пацієнтам перед проведенням трансплантації має надаватися повна інформація відносно необхідності комплаєнсу та наслідків (у тому числі несприятливих) відповідних імуносупресивних заходів щодо виживання трансплантату та ризику для пацієнта. Всі пацієнти повинні бути проконсультовані щодо ризику інфекції, серцево-судинних захворювань і злоякісних новоутворень, частота виникнення яких збільшується, а перебіг погіршується за використання всіх заходів імуносупресивної терапії.
2. Початкова імуносупресивна профілактика з використанням як циклоспорину, так і такролімусу, сьогодні є найнадійнішою щодо довгострокового прогнозу порівняно з новими препаратами. Моніторинг вмісту в крові обох препаратів є необхідним для уникнення недостатньої імуносупресії (ризик відторгнення) та високих концентрацій препаратів у крові (велика кількість побічних ефектів, зокрема – нефротоксичність).
3. Немає чітких клінічних доказів того, що призначення стероїдів може бути безпечно припинено у ході імуносупресії з використанням макролідів, проте вони можуть бути без-

печно відмінені після 6 місяців приймання у пацієнтів, у яких не спостерігали гострого відторгнення. Мікофенолату мофетил наразі остаточно замінив азатіоприн і має переваги за ефективністю та терапевтичним індексом, і, що найважливіше, не проявляє нефротоксичності. У пацієнтів, які приймають мікофенолату мофетил (МФМ) і циклоспорин, дозування як циклоспорину, так і преднізолону може бути зменшено (або стероїди відмінено повністю). У пацієнтів, які отримують МФМ, має регулярно контролюватися функція кісткового мозку.

4. Тривалі терміни виживання трансплантату та пацієнтів, які отримували лікування такролімусом + МФМ, не мають достатнього підтвердження, аби судити про їх безпечність і ефективність. Сіролімус, попри відому ефективність у попередженні раннього відторгнення, ще не був оцінений у терміни, більші за 3 роки, у проспективних контрольованих дослідженнях. Утім, наявність і доступність безпечних ефективних імуносупресивних препаратів значно розширюють можливості лікаря підлаштовувати терапію під індивідуальні особливості кожного пацієнта.
5. Використання поліклональних або моноклональних анти-Т-клітинних біологічних індукторів має певний ризик, надто у пацієнтів, природно не імунізованих до вірусу Епштейна-Барра та цитомегаловірусу. Ця терапія не повинна рутинно використовуватись під час першої трансплантації у хворих із низьким ризиком. Якщо така терапія все-таки проводиться, пацієнт має бути попередньо проінформований про ризик вірусного інфікування та онкопатології. Високоспоріднені моноклональні антитіла (даклізумаб, базіліксимаб) є вартісними препаратами, проте можуть безпечно призначатись як початкова терапія в комбінації з макролідною імуносупресивною терапією, оскільки доведено їх високу ефективність у зниженні частоти раннього відторгнення.

## Вступ

В основі успішної імуносупресивної терапії лежить принцип “балансу виживання”, тобто лікар має призначити необхідне дозування препаратів, аби пригнітити відторгнення та водночас значно не збільшити загальний ризик для життя і здоров'я реципієнта.

Наше розуміння механізмів, втягнутих в імунне відторгнення, сприяло розробці сучасних безпечних імуносупресивних препаратів, дію яких спрямовано на специфічне пригнічення сенситизованої лімфоцитарної активності проти ниркового трансплантата. Проте до 1962 року ниркові алотрансплантати відторгались одразу або у межах 6 місяців, незважаючи на великі дози неселективних імуносупресантів (високі дози стероїдів, опромінення всього тіла або дренаж лімфатичного грудного протоку).

Між 1962 і 1982 рр. азатіоприн (імуран) і преднізолон забезпечили помірну ефективність і відносно дешевизну лікування, яке забезпечило 60% річного виживання трансплантата у реципієнтів після трупних пересадок. Натомість ризик кровотечі, сепсису або метаболічних порушень був високий.

Винайдення циклоспорину – інгібітору Т-клітин, що не викликав пригнічення кіст-

кового мозку, поклато початок новій ері безпечної, ефективнішої імуносупресії для реципієнтів. Два базисних дослідження 1979-1983 рр. забезпечили очевидні докази того, що використання циклоспорину забезпечує краще 3-річне виживання ниркового трансплантата порівняно з терапією азатіоприном. Важливішим є те, що терапевтичний індекс підходів, що ґрунтувалися на циклоспорині, був кращим, це надавало можливості зменшити дозування преднізолону, внаслідок чого токсичність терапії для кісткового мозку було значно зменшено. Як циклоспорин, так і інші часто вживані макроліди, кальценирин-інгібітори, такролімус мали значні побічні ефекти, що спричинювали великий ризик для трансплантата та пацієнта.

Циклоспорин проявляє нефротоксичність у більшості хворих, і його тривале використання може бути причиною хронічної нефропатії трансплантата. Він також викликає гіперхолестеринемію, артеріальну гіпертензію, гіпертрофію ясен, гірсутизм та акне.

Такролімус є потужнішим імуносупресантом, але його використання асоціюється з більшою частотою виникнення цукрового діабету, нефрологічних та електролітичних порушень і нефротоксичністю (але меншою від такої циклоспорину).

Проте у період між 1983 і 1995 рр. більшість фахівців-трансплантологів надавали перевагу циклоспорину, зважаючи на його вищу ефективність і відсутність токсичності для кісткового мозку. Ера циклоспорину призвела до значного поліпшення виживання ниркових трансплантатів і зробила можливими успішні трансплантації підшлункової залози, серця, печінки та легень.

Сучасні вимоги спрямовано на досягнення 10-річного виживання трансплантату, і фармацевтична промисловість доклала значних зусиль до пошуку не нефротоксичного, але сильноїдіючого селективного імуносупресанта для трансплантації.

Нові препарати включають МФМ (СелСепт), який є похідним мікофенолової кислоти – препарату, що використовувався 70-ми роками минулого століття для лікування ревматоїдного артриту. Він діє шляхом інгібіції дегідрогенази інозинмонофосфату, таким чином впливаючи на синтез гуанозину монофосфату у пуриновому обміні, від чого залежить функція і проліферація лімфоцитів. Він не є нефротоксичним, проте у великих дозах (понад 2 г/добу) пригнічує функцію кісткового мозку і може викликати діарею у 15% пацієнтів. Одночасне призначення МФМ із преднізолоном і циклоспорином або такролімусом дозволило знизити дозування останніх, зменшивши водночас темпи відторгнення.

Новий імуносупресант сіролімус (Рапамьюн) пригнічує проліферацію та диференціацію лімфоцитів. Він пригнічує як пов'язані, так і не пов'язані з кальцієм цикли обміну та блокує цитокінові сигнали проліферації Т-клітин. Подібні ефекти також спостерігаються і щодо В-лімфоцитів. Продемонстровано його ефективність у поєднанні з циклоспорином у попередженні відторгнення, але за цих умов спостерігалися дозозалежні побічні ефекти (тромбоцитопенія та гіперхолестеринемія).

Висновки щодо виживання трансплантатів і пацієнтів після використання цих недавно впроваджених препаратів ґрунтуються на результатах проспективних досліджень тривалістю до 3 років. Наразі існують підтверджені дані про тривалу ефективність і безпечність циклоспорину та такролімусу. Сіролімус починає використовуватися ширше, але не ліцензований у Європі для рутинного призначення.

Профілактична імуносупресивна терапія 1980-ми роками, надто у США, показала необхідність "ініціюючих" режимів із використанням біологічних препаратів, включаючи антитимоцит-глобулін (АТГ), у тому числі після трансплантації нирки. Такий підхід має перевагу завдяки можливості припинення лікування циклоспорином впродовж 10 днів відновлення трансплантату від ішемічного пошкодження з наступною потрібною терапією по закінченні редукваного (без циклоспорину) курсу. Потрібна терапія первинно ґрунтувалася на циклоспорині, азатіоприні та преднізолоні, а сьогодні азатіоприн замінили на МФМ. Частота відторгнення трансплантату була загалом нижчою за використання "ініціюючої" терапії, проте немає доказів кращого або тривалішого виживання трансплантату у пацієнтів, які отримують таку терапію, порівняно з тими, хто її не отримував. Ризик післяопераційної вірусної інфекції або онкопатології (посттрансплантаційного лімфопроліферативного процесу) збільшився у чутливих пацієнтів, які отримували "ініціюючу" терапію, порівняно з тими, які її не отримували.

З 1997 року замість поліклональної (АТГ) або моноклональної (ОКТ3) ініціюючої терапії застосовуються високоспецифічні антилімфоцитарні моноклональні антитіла (даклізумаб, базіліксімаб). Ці препарати призначаються коротким курсом

під час посттрансплантаційного періоду, вони є безпечними, і у випадках контрольованих дослідженнях доведено, що вони зменшують гостре клітинне відторгнення приблизно на 50%.

## Первинна імуносупресивна профілактика

### Циклоспорин А

Сучасна терапія ґрунтується на застосуванні циклоспорину А, що використовується разом із новішими препаратами, такими як МФМ, замість азатіоприну. Преднізолон все ще вважається більшістю лікарів-трансплантологів базовою добавкою до первинної імуносупресії попри те, що низкою досліджень було продемонстровано можливість відмови від преднізолону.

Два рандомізованих проспективних дослідження на початку 1980-х років продемонстрували, що терапія, заснована на циклоспорині, забезпечує більше, ніж 3-річне виживання трансплантата. Перше, Канадське дослідження порівнювало циклоспорин у складі потрібної терапії з/або без АЛГ/АТГ ініціацією з таким самим терапевтичним режимом, але без циклоспорину. 1983 року було опубліковано результати Європейського багаточентрового контрольованого, рандомізованого порівняльного дослідження монотерапії циклоспорином і використання азатіоприну та преднізолону. В обох дослідженнях застосовувалися відносно високі дози (20 мг/добу) циклоспорину (Сандімум – порошок циклоспорину в капсулах). Для перших 5 років обох досліджень моніторинг вмісту циклоспорину в крові не проводився. У цей період був високим відсоток випадків відміни циклоспорину через його токсичність (приблизно 80%). Результати щодо виживання пацієнтів у кожній групі наведено у таблиці.

Покращання виживання трансплантату становило 10% протягом 3 років у Канадському дослідженні і 22% протягом 3 років у Європейському. В обох дослідженнях не було підвищення смертності, пов'язаної з побічною дією циклоспорину, що виявилось несподіваним. Утім, в обох досліджен-

Таблиця

Рандомізовані контрольовані дослідження, що стосуються циклоsporину А

Назва дослідження	Режим терапії (досліджуваній)	Контроль	Кількість хворих	Гостре відторгнення – експеримент	Гостре відторгнення – контроль	Вживання трансплантата – експеримент	Вживання трансплантата – контроль	Вживання пацієнтів – експеримент	Вживання пацієнтів – контроль	Ускладнення
(Canadian multi-centre study 1983)	Циклоsporин 20 мг/ кг/добу та імуран і стероїди	Імуран і стероїди	103/110			69%* (3 роки)	58%	90%	86%	Вищий рівень креатиніну в групі експерименту
(European multi-centre study 1983)	Циклоsporин 20 мг монотерапія	Імуран і стероїди	117/115			67%* (3 роки)	49%	90%	83%	Вищий рівень креатиніну в групі експерименту
(Pirschetal 1997)	Такролімус та імуран і стероїди	Циклоsporин та імуран і стероїди	205/207	31%*	46%	91% (3 роки)	88%	96%	97%	У групі Такролімусу у 20% випадків виник діабет
(Mayer et al 1997)	Такролімус та імуран і преднізолон	Циклоsporин та імуран і преднізолон	303/145	26%	46%	82% (3 роки)	86%	93%	96%	
(Morris–Stiff et al 1998)	Циклоsporин і Неорал та імуран і преднізолон	Такролімус та імуран і преднізолон	40/40	33%	40%	–	–	–	–	

Примітка: \* – p< 0,05.

нях криві виживання трансплантату врешті сходилися після 10 років. Ретроспективно здається можливим, що у більшості випадків ці пізні втрати трансплантатів в експериментальних групах відбувалися через токсичність циклоsporину або через раннє переведення пацієнтів з експериментальної до контрольної групи.

Мікроемульсія циклоsporину А (Неорал) забезпечує кращий фармакокінетичний профіль і більшу прийнятність для пацієнтів. Важливішим є те, що ступінь абсорбції Неоралу більший, ніж Сандімуну. Це забезпечує зменшення дози циклоsporину без зниження його ефективності (факт, доведений рандомізованим контрольованим дослідженням 1997 року). Лікування Неоралом також пов'язане з гальмуванням відторгнення протягом 1 року після трансплантації (34% для Неоралу і 47% для Сандімуну).

#### Такролімус

На початку 1990-х років цей препарат почав конкурувати з циклоsporином А. Він є кальцинерин-інгібітором подібно циклоsporину А і тому також асоціюється з нефротоксичністю, але меншою, ніж у циклоsporині. Ось чому моніторинг рівня обох цих препаратів у крові є необхідним для попереджен-

ня передозування, що викликає нефротоксичність, і недостатнього дозування, що може не попередити відторгнення. Такролімус і циклоsporин порівнювали у проспективних рандомізованих дослідженнях (див. таблицю, рядки 5 і 6). Окремі автори використовували циклоsporин у формі Сандімуну з отриманням практично однакових рівнів виживання трансплантату і пацієнтів в обох терапевтичних групах протягом 3 років. Проте застосування такролімусу супроводжувалося збільшенням частоти розвитку цукрового діабету (20% проти 4% для циклоsporину).

Дані 5-річного виживання за результатами цього дослідження вказують на однаковий рівень виживання трансплантату та пацієнтів для кожного з режимів лікування (циклоsporин; такролімус). Частота невдач лікування була значно нижчою у групі такролімусу (43,8%) проти циклоsporину (56,3%). Перехрестя між двома групами лікування щодо відторгнення трансплантату або побічних ефектів був вищим у пацієнтів на циклоsporині (27,5%) порівняно до такролімусу (9,3%). Сумарне 5-річне виживання трансплантату було однаковим в обох групах, але гіперхолестеринемія та рівень креатиніну понад 150  $\mu\text{mol/l}$  траплялися частіше в групі циклоsporину (17,4% і 62,0%), ніж у групі такролімусу (4,7% і 40,4% відповідно).

Друге порівняльне вивчення такролімусу та циклоsporину також використовувало циклоsporин А у формі Сандімуну. Було повідомлено про зниження частоти відторгнення трансплантату за приймання такролімусу та однакові рівні виживання трансплантату та пацієнтів в обох групах. Циклоsporин у формі мікроемульсії (Неорал, що сьогодні є широкодоступною формою циклоsporину) нещодавно порівняли з такролімусом, і результати цього дослідження наведено у таблиці. У цьому невеликому одноцентровому дослідженні було продемонстровано більшу ефективність Неоралу порівняно з такролімусом, принаймні щодо зменшення частоти відторгнення протягом 1 року.

#### Мікофенолату мофетил

Існують добре документовані докази, що МФМ знижує частоту гострого відторгнення після трансплантації за даними біопсії у великих багатоцентрових рандомізованих проспективних контрольованих дослідженнях. В Європейському дослідженні МФМ додавався до циклоsporину та стероїдів у дозі 2 і 3 г/добу. Обидва режими дозування значно знизили частоту відторгнення трансплантату протягом 1 року, відповідно 17% і 14% для 2 і 3 г/добу МФМ проти 46% у групі плацебо.

Подібні результати отримано в Американському дослідженні, в якому дози МФМ

були ті ж самі, але МФМ додавався до циклоспоринолу, преднізолону і АТГ-ініціації та порівнювався з циклоспорином, преднізолоном і азатіоприном. Протягом 3 років рівні виживання пацієнтів і трансплантатів суттєво не відрізнялися у кожній із 3 груп в Європейському дослідженні. У Трьохконтинентальному дослідженні, в якому МФМ у дозі 2 або 3 г/добу замінював азатіоприн (разом із циклоспорином і преднізолоном) у всіх трьох групах частота гострого відторгнення була 20% і 16% для 2 і 3 г/добу МФМ відповідно проти 35% у групі контролю (азатіоприн). Порівняння частоти гострого відторгнення у групі плацебо в Європейському дослідженні проти групи азатіоприну в Трьохконтинентальному дослідженні не показало статистично значущих переваг азатіоприну над плацебо. Беручи до уваги ці дані, можна дійти висновку, що наразі традиційна терапія Імураном (азатіоприном) втратила своє місце у сучасних імуносупресивних режимах. МФМ на даний час визнаний рутинним препаратом для терапії першої та другої лінії замість азатіоприну в більшості клінік. Зараз азатіоприн використовується лише у тих пацієнтів, які мають нестерпність МФМ.

У ретроспективному дослідженні 66 тисяч пацієнтів із ренального реєстру США було зроблено порівняння 4-річного виживання трансплантату після використання азатіоприну або МФМ. МФМ знижував відносний рівень хронічного відторгнення алотрансплантату на 27% порівняно з азатіоприном, і цей ефект є незалежним від зниження гострого клітинного відторгнення у пацієнтів, які отримують МФМ. Виживання пацієнтів було однаковою у групах азатіоприну та МФМ.

Нещодавно опубліковані дані вказують на те, що одночасне призначення МФМ із циклоспорином з/без преднізолону дозволяє знизити дозування макролідів або взагалі відмінити їх. У багатоконтрольному рандомізованому контрольованому дослідженні 187 пацієнтів із трансплантатом, які отримують потрібну терапію (циклоспорин, МФМ 2 г/добу і стероїди), вивчали кліренс креатиніну, частоту відторгнення і рівень холестерину в крові через 6 місяців після припинення прийому циклоспоринолу в експериментальній групі. У групі відміни циклоспоринолу спостерігали 8 помірних і 1 тяжке відторгнення, що були успішно проліковані, порівняно з 2 випадками в контрольній групі. Після виключення випадків відторгнення середній рівень кліренсу креатиніну був вищий у тій групі, де було припинено вживання циклоспоринолу А (+7,5 мл/хв.). Відміна циклоспоринолу поєднувалася із нижчим рівнем загального холестерину та холестерину ЛПНЩ.

### Сіролімус

Сіролімус отримав ліцензію FDA для клінічного використання 1999 року як додаток до терапії циклоспорином, в Європі – 2002 року. Цей препарат не є нефротоксичним, справляє антипроліферативну дію, і було показано, що він діє синергічно та еквіпотентно з циклоспорином. Було встановлено дозозалежні зворотні тромбоцитопенія та гіперхолестеринемія. Перше велике багатоконтрольоване дослідження порівняло сіролімус (Рапамьюн) з азатіоприном у реципієнтів ниркових трансплантатів, які отримували лікування циклоспорином. За результатами цього дослідження, незважаючи на викликане сіролімусом зменшення частоти і тяжкості відторгнення, функція нирок була ліпшою протягом 1 року спостереження в групі азатіоприну, цей ефект був незалежним від рівня циклоспоринолу в крові. Менше клінічне дослідження сіролімусу проти циклоспоринолу для первинної імуносупресії (кожна група отримувала азатіоприн і стероїди) виявило подібні рівні відторгнення в обох групах, але кращу функцію нирок протягом 1 року мали пацієнти, які отримували сіролімус. Подібне дослідження порівняло сіролімус із циклоспорином А у пацієнтів, які також отримували МФМ. Рівні відторгнення не відрізнялися помітно в обох групах, а рівень креатиніну був значно нижчим у пацієнтів, які отримували сіролімус.

Велике міжнародне рандомізоване контрольоване дослідження вивчало ефективність і безпечність відміни циклоспоринолу через 3 місяці використання режиму циклоспорин + сіролімус (у порівнянні з групою, де циклоспорин не відмінювався). Показано, що гостре відторгнення було значно частішим після відміни циклоспоринолу А (9,8% проти 4,2%), функція нирок і артеріальний тиск покращилися у групі відміни. Крім того, в контрольній групі (з циклоспорином) була більша частота вірусних інфекцій. Невелике одноцентрове дослідження показало, що ініціююча імуносупресія з використанням базіліксмабу з МФМ і сіролімусом забезпечили наслідки трансплантації нирки, подібні до режиму з використанням циклоспоринолу. У всіх цих контрольованих дослідженнях рівні виживання трансплантату і рівні смертності та частоти інфекції були приблизно

однакові для циклоспоринолу А і сіролімусу протягом 1 року після трансплантації. Даних щодо тривалої ефективності сіролімусу поки що не отримано. Попри наявність даних про його ефективність проти раннього відторгнення ще не встановлено, чи поєднується ця властивість із поліпшенням тривалого прогнозу.

### Література

1. Canadian Multi-Centre Trial Group. A randomised clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. – // N Engl J Med. 1983; 309 (14): 809–15. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=635Q878&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=635Q878&dopt=)
2. European Multi-Centre Trial Group. Cyclosporine in cadaveric renal Transplantation. – : one-year follow-up of a multi-centre trial // Lancet. – 1983; 2: 986–989. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6138592&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6138592&dopt=)
3. Pescovitz MD, Barone G, Choc MG Jr, Hricik DE, Hwang DS, Jin JH, Klein JB, Marsh CL, Min DL, Pollak R, Pruett TL, Stinson JB, Thompson JS, Vasquez E, Waid T, Wombolt DG, Wong RL. Safety and tolerability of cyclosporine micro-emulsion versus cyclosporine: two-year data in primary renal allograft recipients: a report of the Neoral Study Group // Transplantation. – 1997;63:778-780. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9075853&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9075853&dopt=)
4. Pollard SG, Lear PA, Ready AR, Moore RH, Johnson RW. Comparison of micro-emulsion and conventional formulations of cyclosporine A in preventing acute rejection in de novo kidney transplant patients. The UK Neoral Renal Study Group // Transplantation. – 1999; 68:1325–1331. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1Q573Q71&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1Q573Q71&dopt=)
5. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincent! F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal Transplantation. – . FK506 Kidney Transplant Study Group // Transplantation. – 1997; 63: 977–983. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9112351&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9112351&dopt=)
6. Mayer AD, Dmitrevski J, Squifflet JP, et al. Multicenter randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group // Transplantation. – 1997; 64: 436–443. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9275110&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9275110&dopt=)
7. Morris-Stiff G, Ostrowski K, Balaji V, Moore R, Darby C, Lord R, Jurewicz WA. Prospective randomised study comparing tacrolimus (Prograf) and cyclosporine (Neoral) as primary

- immunosuppression in cadaveric renal transplant at a single institution: interim report of the first 80 cases. *Transplant Int.* 1998;11(Suppl 1): S334–S336.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9665010&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9665010&dopt=)
8. The European Mycophenolate Mofetil Co-operative Study Group. Placebo controlled study of Mycophenolate Mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids to the prevention of acute rejection. *Lancet.* – 1995; 345: 1321–1325.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7752752&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7752752&dopt=)
  9. Soilinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric allograft recipients. *US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group Transplantation.* – 1995; 60: 225–232.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7645Q33&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7645Q33&dopt=)
  10. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation. – Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal Transplantation. – 1996. *Transplantation.* – 1996; 61: 1029–1037.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8623181&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8623181&dopt=)
  11. The European Mycophenolate Mofetil Co-operative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal Transplantation; three-year results from the placebo-controlled trial. *Transplantation.* – 1999; 68: 391–396.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10459543&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10459543&dopt=)
  12. Ojo OA, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, Woolfe RA, Agodoa LY, Kaplan B. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection // *Transplantation.* – 2000; 69: 2405–2409.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10868649&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10868649&dopt=)
  13. Vincent! F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, Neylan J, Wilkinson A, Ekberg H, Gaston R, Backman L, Burdick J. Interleukin-2-receptor blockage with daclizumab to prevent acute rejection in renal Transplantation. – . Daclizumab Triple Therapy Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1998; 338: 161–165.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9428817&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9428817&dopt=)
  14. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody..United States Simulect Renal Study Group // *Transplantation.* – 1999; 67: 276–284.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1Q075594&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1Q075594&dopt=)
  15. Vincent! F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A longterm comparison of tacrolimus and cyclosporine in kidney Transplantation: evidence for improved allograft survival at 5 years // *Transplantation.* – 2002; 73: 775–782  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11907427&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11907427&dopt=)
  16. Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanrenterghem Y, Del Castillo D, Wijngaard P, Fung S; Cyclosporine Withdrawal Study Group. Cyclosporine withdrawal from a MMF- containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomised controlled study // *Transplantation.* – 2002; 74: 1725–1734.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12499889&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12499889&dopt=)
  17. Johnson RWG, Kreis H, Oberbauer Brattstrom C, Claesson K, Esis J, Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal Transplantation. – resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation.* – 2001; 72: 777–786.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11571437&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11571437&dopt=)
  18. Kahan B Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group // *Lancet.* – 2000; 356: 194–202.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10963197&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10963197&dopt=)
  19. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattstrom C, Charpentier B. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal Transplantation. – : similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group // *Transplantation.* – 1999; 67: 1036–1042.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10221490&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10221490&dopt=)
  20. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, Campistol JM, Morales JM, Grinyo JM, Mourad G, Berthoux FC, Brattstrom C, Lebranchu Y, Vialtel P. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients // *Transplantation.* – 2000; 69: 1252–1260.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1Q798738&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1Q798738&dopt=)
  21. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, Savas K, Cook DJ, Novick AC Kidney Transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomised trial of sirolimus versus cyclosporine // *Transplantation.* – 2002; 74: 1070–1076.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12438948&dopt=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12438948&dopt=)