

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭВЕРОЛИМУСА У *DE NOVO* РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Прокопенко Е.И.

ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

В последние годы выживаемость реципиентов ренальных трансплантатов и трансплантированных почек значительно улучшилась, однако долгосрочная выживаемость почечных трансплантатов практически не изменилась. Одним из важнейших факторов развития поздней дисфункции ренального трансплантата является нефротоксичность ингибиторов кальциневрина. Эверолимус, новый препарат класса ингибиторов пролиферативного сигнала, позволяет минимизировать экспозицию циклоспорина А, а также обладает противоопухолевым действием. Данная статья представляет собой обзор литературных данных, касающихся клинических аспектов применения эверолимуса у *de novo* реципиентов ренального трансплантата.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, токсичность ингибиторов кальциневрина, ингибиторы пролиферативного сигнала, эверолимус

## EVEROLIMUS IN *DE NOVO* RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Prokopenko E.I.

M.F. Vladimirovsky Moscow regional clinical research institute, Moscow

Survival of renal transplants and renal transplants recipients has improved greatly last years, but long-term graft survival remains unchanged. Nephrotoxicity of calcineurin inhibitors is one of the main factors of late renal allograft dysfunction. Everolimus, new proliferation signal inhibitor, can facilitate minimization cyclosporine A exposure and has antineoplastic activity. The paper reviews literature dates regarding to clinical aspects of everolimus use in *de novo* renal transplant recipients.

*Key words:* renal transplantation, calcineurin inhibitor toxicity, proliferation signal inhibitors, everolimus

Трансплантация почки (ТП) является, как известно, методом выбора в лечении больных с терминальной ХПН, так как обеспечивает более высокую по сравнению с диализом степень медицинской и социальной реабилитации, большую ожидаемую продолжительность жизни и лучшее качество жизни [10, 45]. За последние 15 лет выживаемость ренальных трансплантатов и реципиентов существенно улучшилась благодаря изменению иммуносупрессивной терапии, улучшению подготовки реципиентов, совершенствованию хирургической техники, ранней диагностике и лечению посттрансплантационных осложнений. Наиболее значительные успехи связаны, безусловно, с введением в клиническую практику новых иммуносупрессивных препаратов: ингибиторов кальциневрина (ИК), новых ингибиторов биосинтеза пуринов (микофенолатов), новых

препаратов моноклональных антител в качестве индукционной терапии. Тем не менее существует серьезная и пока не решенная проблема: улучшилась в основном краткосрочная выживаемость ренальных трансплантатов, а отдаленные результаты ТП практически не изменились. Несмотря на внедрение современных режимов иммуносупрессии, в 1988–1995 гг. время полужизни почечных трансплантатов оставалась почти неизменным и составляло 7,5–8,0 года [23].

В настоящее время основными причинами утраты ренальных трансплантатов являются смерть реципиента и хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН), характеризующаяся интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией различной степени [1, 32]. ХТН представляет собой прогрессирующий процесс и служит причиной

Статья поступила в редакцию 20.10.09 г.

**Контакты:** Прокопенко Елена Ивановна, профессор кафедры эфферентной медицины, клинической и оперативной нефрологии ФУВГХ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел. 8-903-192-11-68

потери трансплантата более чем в 30% случаев. Факторами, способствующими развитию ХТН, являются острое отторжение трансплантата, цитомегаловирусная инфекция, артериальная гипертензия и гиперлипидемия, использование ИК [16, 25, 26]. Nankivell и соавт. показали, что ХТН начинает развиваться уже в ранние сроки после трансплантации: к 1-му году морфологические признаки ХТН 1-й степени имелись у 94,2% больных [25]. Если ранняя фаза ХТН характеризуется тубулоинтерстициальным повреждением, то для поздней фазы типичны прогрессирующий артериоларный гиалиноз, нарастающий гломерулосклероз и дополнительное поражение тубулоинтерстиция, вызванные токсичностью ИК. Через 10 лет после ТП признаки нефротоксичности ИК в биоптате трансплантированной почки имеются практически у всех больных [25]. Таким образом, существующие протоколы иммуносупрессивной терапии не предотвращают развитие хронической дисфункции трансплантата. Имеется необходимость разработки новых режимов иммуносупрессии, которые бы минимизировали риск ХТН, прежде всего за счет устранения токсических эффектов ИК. В этом плане перспективно использование нового класса иммуносупрессивных препаратов – ингибиторов пролиферативного сигнала (ИПС), не обладающих выраженной нефротоксичностью, к которым относятся сиролимус и эверолимус. Указанные препараты обладают и другими положительными свойствами, например, противовирусным эффектом (снижение частоты ЦМВ-инфекции) и противоопухолевым действием.

Эверолимус (Сертикан® , Novartis Pharma AG, Switzerland) и сиролимус (Рапамун®, Wyeth Pharmaceuticals, USA) являются макролидными производными со сходной химической структурой: эверолимус отличается от сиролимуса (рапамицина) наличием в 40-м положении стабильной 2-гидроксиэтиловой цепи. Оба препарата ингибируют клеточную пролиферацию за счет блокирования перехода

клеточного цикла из G1-фазы в S-фазу. Этот процесс осуществляется за счет связывания эверолимуса (сиролимуса) с FK506-связывающим протеином 12 (FKBP12). Комплекс эверолимус-FKBP12 ингибирует протеинкиназу mTOR («мишень рапамицина»), что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G1. Происходит также инактивация p70 S6 киназы, вызывающая селективное подавление синтеза рибосомальных протеинов и индукции мРНК, необходимых для прогрессирования клеточного цикла. Таким образом, ИПС блокируют зависимую от факторов роста пролиферацию T- и B-лимфоцитов, а также гладкомышечных клеток, на более поздней стадии клеточного ответа, чем ИК.

Однако, несмотря на сходство химической структуры и механизма действия, между этими двумя препаратами имеются существенные фармакокинетические различия (табл. 1) [4, 11, 28, 33]. Эверолимус обладает в сравнении с сиролимусом более высокой полярностью, несколько большей биодоступностью при пероральном приеме, меньше связывается с белками плазмы крови. Особенно важно, что период полувыведения эверолимуса значительно короче, чем у сиролимуса (28 часов по сравнению с 62 часами), а равновесное состояние достигается быстрее – через 4 дня от начала приема

Таблица 1

#### Сравнительная фармакокинетическая характеристика Сертикана® и Рапамуна®

Фармакокинетические параметры	Сертикан®	Рапамун®
Биодоступность при приеме <i>per os</i>	20%	14%
Время достижения максимальной концентрации $t_{max}$	1–2 ч	1–2 ч
Период полувыведения $t_{1/2}$	28 ч	62 ч
Время достижения равновесной концентрации	4 дня	5–7 дней
Связывание с белками плазмы	74%	92%

Таблица 2

#### Основные клинические различия Сертикана® и Рапамуна®

	Сертикан®	Рапамун®
Одобрены показания к применению	Трансплантация почки и сердца	Трансплантация почки
Лекарственные формы	Таб. 0,25; 0,50; 0,75; 1,0 мг; растворимые таб. 0,1 и 0,25 мг	Таб. 1 и 2 мг; раствор для питья 1,0 мг/мл
Стартовая разовая доза	0,75 мг	2,0 мг
Кратность дозирования	2 раза в день	1 раз в день
Нагрузочная доза	Нет	6 мг
Целевая концентрация в крови C <sub>0</sub>	3–8 нг/мл	4–12 нг/мл
Возможность одновременного приема с ЦсА	Да	Нет (рекомендуется прием через 4 часа после приема ЦсА)
Возможность снижения дозы или отмены ИК	Снижение дозы через 1 мес. после трансплантации	Начало отмены через 3 мес. после трансплантации

препарата (для сиролимуса этот показатель составляет 5–7 дней).

Сиролимус *in vitro* повышает концентрацию мозговой ткани ЦсА, ингибирующего метаболизм глюкозы и высокоэнергетический метаболизм фосфатов, хотя в настоящее время и не установлено прямой связи этого эффекта с нейротоксичностью иммуносупрессивных препаратов [36, 37]. В то же время назначение эверолимуса и ЦсА приводит к снижению концентрации ЦсА в мозговой ткани, уменьшая неблагоприятное его влияние на энергетический метаболизм [36, 38].

Различия в фармакокинетике вышеуказанных ИПС неразрывно связаны с различиями в их клиническом применении (табл. 2) [4, 33]. При использовании эверолимуса в отличие от сиролимуса нет необходимости применять нагрузочную дозу препарата, кратность приема – 2 раза в день, эверолимус можно применять одновременно с циклоспорином А.

В настоящее время рекомендуемая целевая концентрация эверолимуса в крови (C<sub>0</sub>) составляет 3–8 нг/мл. Снижение дозы ЦсА при одновременном приеме эверолимуса возможно уже через 1 мес. после ТП, что имеет важное значение в профилактике развития ХТН за счет снижения токсичности ИК в раннем посттрансплантационном периоде.

Как установлено в ряде исследований на животных моделях, эверолимус обладает синергическим эффектом с ЦсА, что позволяет использовать при совместном приеме более низкие дозы ЦсА и сертикана (по сравнению с дозами, используемыми при изолированном применении каждого из препаратов) без снижения иммуносупрессивной активности [34, 35]. Также показано, что эверолимус *in vivo* усиливает иммуносупрессивное действие ЦсА и стероидов на пролиферацию лимфоцитов [2], поэтому обосновано совместное использование этих препаратов в схеме поддерживающей иммуносупрессии. Крайне важно учитывать фармакокинетические взаимодействия ИК и эверолимуса. Эверолимус, как и ЦсА, метаболизируется в печени изоэнзимом СУР3А цитохрома Р450, но эверолимус практически не влияет на концентрацию в крови ЦсА [3, 14]. С другой стороны, ЦсА повышает концентрацию эверолимуса в крови (C<sub>0</sub> и C<sub>max</sub>) и площадь под кривой (AUC), причем этот эффект менее выражен при использовании немикроэмульсионной формы ЦсА (Сандиммун) по сравнению с микроэмульсией (Неорал®) [15]. Использование генериков ЦсА вместе с эверолимусом может затруднить достижение оптимальных фармакокинетических параметров, поскольку взаимодействие генерических препаратов и эверолимуса не изучено. Другой ИК – такролимус – имеет существенные различия с ЦсА во взаимодействии с эверолимусом:

он оказывает очень слабое воздействие на концентрацию сертикана в крови. Поэтому для достижения терапевтической концентрации эверолимуса в крови стартовая доза препарата должна быть выше при использовании его вместе с такролимусом, чем при применении в сочетании с ЦсА [13]. Следует помнить, что лекарственные препараты, метаболизирующиеся системой цитохрома Р450, могут существенно влиять на концентрацию сертикана в крови, например, верапамил, противогрибковые препараты группы азолов (кетоконазол, флюконазол, итраконазол, вориконазол), эритромицин повышают его концентрацию, а рифампицин, барбитураты снижают.

Специфические побочные эффекты эверолимуса в большинстве своем дозозависимы. К ним относятся гиперлипидемия, отеки (обусловленные вазодилатацией за счет повышенного высвобождения простаглицлина эндотелием), артралгии, анемия и тромбоцитопения, замедление заживления послеоперационной раны и восстановления канальцевого эпителия при остром канальцевом некрозе, некоторое повышение частоты лимфоцелле, усиление протеинурии при конверсии на сертикан. Кроме того, сертикан при повышении концентрации более целевого уровня может усиливать токсичность ЦсА. Хорошо известны подходы к лечению конкретных осложнений: замедленное заживление ран – бережная хирургическая техника и отсроченное снятие швов, отказ от использования ИПС в период заживления раны у больных сахарным диабетом и ожирением; гиперлипидемия – модификация стиля жизни и применение статинов; тяжелая анемия – лечение эритропоэтином и отказ от ингибиторов АПФ. Помимо этого, в предупреждении и лечении всех побочных эффектов большую роль играет поддержание оптимальной концентрации эверолимуса в крови.

В плане снижения токсичности иммуносупрессивной терапии и предотвращения хронической дисфункции трансплантата большой интерес вызывает возможность снижения дозы или элиминации ИК на фоне использования новых иммуносупрессивных препаратов – ИПС. Возможности клинического применения эверолимуса были изучены в нескольких крупных клинических испытаниях. В двух больших исследованиях В201 и В251 у *de novo* реципиентов почечного трансплантата сравнивалась эффективность фиксированных доз эверолимуса 1,5 или 3 мг/сут и микрофенолата мофетила (ММФ), в схемы иммуносупрессии были также включены полные дозы ЦсА и кортикостероиды [18, 42, 43]. В данных исследованиях сравнивалась частота неблагоприятных исходов (морфологически подтвержденное острое отторжение, потеря трансплантата, смерть, уход из-под наблюдения) через 12 и 36 мес. после трансплантации. Через 36 мес.

частота неблагоприятных исходов не различалась между группами, летальность и частота отторжения была также сравнимой во всех группах. Потеря трансплантата в течение 36 мес. наблюдения отмечалась у 7,2; 16,7 и 10,7% больных в группах эверолимуса 1,5; 3 мг и ММФ соответственно ( $p = 0,0048$  при сравнении эверолимуса 1,5 и 3 мг) [43]. Креатинин плазмы был выше у пациентов, принимавших эверолимус, что потребовало внесения поправки в протокол обоих исследований. Данная поправка рекомендовала более низкий целевой уровень ЦсА в крови – 50–75 нг/мл – для получающих эверолимус пациентов. Сертикан не является нефротоксичным препаратом, но он способен потенцировать нефротоксичность ИК, как и другой препарат группы ИПС – сиролимус. В целом при использовании режима иммуносупрессивной терапии, включающего 1,5 мг/сут эверолимуса у *de novo* реципиентов почечного трансплантата, выживаемость пациентов и трансплантатов и частота острого отторжения не отличались от таковых при применении ММФ, но у больных, принимавших эверолимус 3 мг/сут, выявлена более низкая выживаемость трансплантатов.

В исследовании В251 была обнаружена более низкая частота отторжения, требовавшего лечения антилимфоцитарными антителами, у больных, получавших эверолимус 1,5 мг, в сравнении с принимавшими ММФ через 12 мес. (7,8% по сравнению с 16,3%,  $p = 0,01$ ) и через 36 мес. (9,8% по сравнению с 18,4%,  $p = 0,014$ ) [18]. Анализ объединенных данных обоих исследований (В201 и В251) показал пользу фармакокинетического мониторинга у реципиентов, получавших эверолимус и ЦсА. Оказалось, что риск отторжения трансплантата был в 3,4 раза выше у больных, имевших концентрацию эверолимуса в крови ниже 3 нг/мл по сравнению с пациентами, у которых концентрация составляла 3–8 нг/мл,  $p < 0,0001$  [19]. Было установлено также, что использование эверолимуса в стартовой дозе 1,5 мг/сут, разделенной на 2 приема, позволяет достигнуть концентрации препарата в крови, превышающей 3 нг/мл, у 84% больных.

Указанные выше изменения в протоколе исследований (снижение дозы и концентрации ЦсА) привели к снижению или стабилизации уровня креатинина без повышения частоты острого отторжения у больных, получавших эверолимус. Это позволило сделать очень важное предположение: эверолимус может эффективно применяться вместе с уменьшенными дозами ЦсА. С целью подтверждения этих данных было выполнено исследование В156, в котором *de novo* реципиенты почечного трансплантата получали эверолимус в фиксированной дозе 3 мг/сут в сочетании с кортикостероидами, базиликсимабом и полными или сниженными дозами микроэмульсии ЦсА [27]. В группе полной

дозы ЦсА уровень препарата в крови составлял через 3–36 мес. 125–250 нг/мл, а в группе сниженной дозы ЦсА – 50–100 нг/мл. Через 6, 12 и 36 мес. оценивались частота неблагоприятных исходов, включавших острое отторжение, смерть, потерю трансплантата и уход из-под наблюдения, безопасность применения препарата и почечная функция. Частота неблагоприятных исходов была достоверно ниже в группе больных, получавших эверолимус в сочетании со сниженной дозой ЦсА, по сравнению с пациентами, принимавшими полную дозу ЦсА, через 6 мес. (3,4 и 15,1%;  $p = 0,046$ ), 12 мес. (8,6 и 28,3%;  $p = 0,012$ ) и 36 мес. (17,2 и 35,8%;  $p = 0,032$ ). Эти различия в основном были обусловлены более низкой частотой подтвержденного биопсией острого отторжения в группе сниженной дозы ЦсА: через 6 мес. – 3,4 против 15,1%; через 12 мес. – 6,9 против 17%; через 36 мес. – 12,1 против 18,9%. Клиренс креатинина в группе сниженной дозы был достоверно выше по сравнению с группой полной дозы ЦсА через 6 мес. (59,7 и 51,1 мл/мин,  $p = 0,009$ ) и через 12 мес. после ТП (60,9 и 53,5 мл/мин,  $p = 0,007$ ). Частота отмены препарата и серьезных побочных эффектов была выше в группе полной дозы ЦсА. После 12 мес. наблюдения у пациентов с субоптимальной почечной функцией в протокол была внесена поправка, позволявшая снизить концентрацию ЦсА в крови до 50–75 нг/мл с целью снижения нефротоксичности. После введения этой поправки в группе полной дозы ЦсА уровень креатинина у этих пациентов снизился. Таким образом, результаты исследования В156 свидетельствовали о том, что у *de novo* реципиентов ренального трансплантата применение эверолимуса в сочетании со сниженной дозой ЦсА хорошо переносится, а также сопровождается меньшей частотой неблагоприятных исходов и более сохранной почечной функцией по сравнению с использованием эверолимуса и полной дозы ЦсА [27].

В последующем были проведены еще два исследования фазы III со сходным дизайном – А2306 и А2307, в которых применялся фармакокинетический мониторинг для определения оптимальных концентраций в крови и эверолимуса (по С0 – концентрации перед приемом препарата), и ЦсА (по С2 – концентрации через 2 часа после приема) [29, 41, 44]. В обоих исследованиях эверолимус в стартовой дозе 1,5 или 3 мг/сут назначался в сочетании со сниженными дозами ЦсА и кортикостероидами. Различие между исследованиями состояло в том, что во втором из них (2307) дополнительно в качестве индукционной терапии применялся базиликсимаб. Доза эверолимуса подбиралась таким образом, чтобы уровень препарата в крови был не менее 3 нг/мл. Целевые значения концентрации ЦсА (С2) отличались: в исследовании 2306 составляли 1000–

1400 нг/мл (неделя 0–4), 700–900 нг/мл (неделя 5–8), 550–650 нг/мл (неделя 9–12) и 350–450 после 12-й недели, а в исследовании 2307 применение индукции базиликсимабом позволило установить более низкие целевые уровни ЦсА – 500–700 нг/мл в течение 0–8-й недели и 350–450 нг/мл с 9-й недели.

Первичной конечной точкой в обоих исследованиях было состояние почечной функции, которое оценивалось по расчетной СКФ, клиренсу креатинина и уровню сывороточного креатинина. Почечная функция у реципиентов была сохранной через 6–12 мес. после ТП. Межгрупповых различий выявлено не было. При этом уровень креатинина у пациентов, включенных в оба исследования, был существенно ниже, чем в исследовании эффективности эверолимуса в сочетании с полной дозой ЦсА (B251) [18]. Протеинурия редко выявлялась как у пациентов, получавших 1,5 мг эверолимуса, так и у больных, получавших 3 мг (в исследовании 2306 – у 4,5 и 2,4% соответственно, в исследовании 2307 – 4,3 и 3,6%). Частота неблагоприятных событий не различалась между группами 1,5 и 3 мг, но была несколько ниже в исследовании 2307 по сравнению с исследованием 2306 за счет более низкой частоты острого отторжения в первые 6 мес. после ТП у больных, получавших базиликсимаб. При проведении статистического анализа, в котором были исключены пациенты-афроамериканцы, в исследовании 2306 наметилась тенденция к снижению частоты острого отторжения у пациентов, рандомизированных в группу 3 мг эверолимуса, по сравнению с группой 1,5 мг эверолимуса (16,4 и 25,9% соответственно,  $p = 0,08$ ). В исследовании 2307 добавление индукционной терапии базиликсимабом позволило устранить межгрупповые различия и снизить частоту острого отторжения в обеих группах: у пациентов-неафроамериканцев этот показатель составил через 12 мес. 14,3% в группе 3 мг и 13,6% в группе 1,5 мг эверолимуса,  $p = 0,891$ . Переносимость эверолимуса в обоих исследованиях была хорошей, а статистических различий по частоте побочных эффектов между группами больных, получавших разные дозы препарата, не было. Таким образом, применение эверолимуса с определением концентрации препарата в крови (для достижения оптимального уровня) в комбинации с уменьшенной дозой ЦсА было эффективным и безопасным. Использование базиликсимаба позволило применять более низкие дозы эверолимуса в сочетании с уменьшенной дозой ЦсА без повышения риска раннего отторжения. Pascual J. с соавт. предложили алгоритм применения эверолимуса в схеме базисной иммуносупрессии после ТП [28] (рис.).

В настоящее время эверолимус в сочетании со стероидами и ЦсА рекомендуется для применения с целью профилактики отторжения у взрослых ре-

ципиентов аллогенной почки или сердца, относящихся к группе низкого или среднего иммунологического риска. Не следует использовать полные дозы ЦсА вместе с эверолимусом за исключением первого месяца после трансплантации. Режим иммуносупрессии, включающий эверолимус и низкие дозы ЦсА, может быть полезным для пациентов, наиболее восприимчивых к токсическому действию ИК. В связи с дефицитом донорских органов в последнее время все чаще используются органы, полученные от доноров старше 50 лет [5]. В то же время доля реципиентов ренального трансплантата пожилого возраста также возрастает. Поскольку соматические клетки имеют конечную ожидаемую продолжительность жизни, считается, что органы от пожилых доноров должны получать именно пожилые больные, так как для них менее критична максимально продолжительная выживаемость трансплантатов по сравнению с молодыми больными – так называемая «old-for-old» концепция [6, 24, 39]. Почки от пожилых доноров имеют более высокий риск отсроченной функции после трансплантации и более подвержены развитию ИК-токсичности. Именно поэтому при использовании концепции «old-for-old» тактика минимизации ИК (с возможностью последующей их отмены) в сочетании с использованием эверолимуса представляется весьма обоснованной, хотя для подтверждения ее эффективности требуются более крупные клинические исследования [30].

Снижение доз ИК также весьма актуально для молодых реципиентов, получивших почечный трансплантат от молодых доноров – трансплантация «young-for-young» [31]. Поскольку у таких больных ожидается продолжительное функционирование трансплантата и, соответственно, длительная иммуносупрессия, они имеют высокий риск развития токсичности ИК при использовании полных доз. Следует напомнить, что сертикан пока не одобрен для применения у пациентов моложе 15 лет, хотя его эффективность, безопасность и фармакокинетика активно изучаются в группе педиатрических больных [8].

Важным направлением в совершенствовании иммуносупрессивной терапии являются попытки снижения риска развития злокачественных новообразований. Известно, что реципиенты ренального трансплантата имеют повышенный онкологический риск, отчасти обусловленный применением ИК. В то же время эверолимус и сиролимус оказывают ингибирующее действие на рост опухолевых клеток, разрывая сигнальный путь PI3K/Akt. Мультивариантный анализ данных крупной базы, включавшей более 33 тысяч больных, показал, что у пациентов, получавших ИПС (сиролимус или эверолимус) в сочетании с ИК или без них, часто-



Рис. Рекомендации по использованию эверолимуса у *de novo* реципиентов ренального трансплантата ( по Pascual et al. [28]). \* – при использовании индукционной терапии базиликсимабом экспозиция ЦсА может быть минимизирована быстрее: ЦсА C2 500–700 нг/мл в течение недель 0–8; 350–450 нг/мл – с 9-й недели до 12 мес. после ТП; <sup>#</sup> – возможность отмены ЦсА при использовании эверолимуса к настоящему времени показана в крупных клинических испытаниях; <sup>&</sup> – имеется ограниченный опыт использования эверолимуса при концентрациях в крови выше 12 нг/мл.

та злокачественных опухолей *de novo* была значительно ниже по сравнению с больными, получавшими только ИК [9]. Выявлено ингибирующее влияние эверолимуса на рост трансформированных В-лимфоцитов и клеток, полученных от пациентов с посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями [20, 21]. Сочетание эверолимуса и ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста/рецепторов 2 сосудистого эндотелиального фактора роста подавляло рост глиобластомы [7]. На фоне применения эверолимуса показано также обратное развитие Akt-зависимой интраэпителиальной неоплазии простаты путем регуляции апоптоза и HIF-1-зависимого пути [22]. Отмена ЦсА или существенное снижение его дозы в сочетании с назначением сиролимуса позволяет добиться ремиссии у большинства реципиентов ренального трансплантата с саркомой Капоши, даже с висцеральной формой опухоли [12, 17, 40]. Положительную роль играет как отмена ЦсА, так и собственное противоопухолевое действие, которым обладает сироли-

мус и, по-видимому, его производное – эверолимус. Таким образом, эверолимус может сыграть важную роль в формировании протоколов иммуносупрессии для реципиентов почечного трансплантата с высоким риском злокачественных новообразований или с уже развившимися после ТП онкологическими осложнениями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на улучшение в последние годы ранней выживаемости ренальных трансплантатов, отдаленные результаты ТП остаются пока неоптимальными. Во многом это обусловлено нефротоксичностью ИК – препаратов, являющихся основой современной иммуносупрессии. Эверолимус (Сертикан), принадлежащий к новому классу иммуносупрессивных препаратов – ИПС, позволяет использовать более низкие дозы ЦсА без снижения общего объема иммуносупрессии. Не менее ценным является и противоопухолевое действие эверолимуса,

особенно для реципиентов с высоким онкологическим риском. Необходимо дальнейшее усовершенствование протоколов использования эверолимуса в клинической трансплантологии, но, несомненно, данный препарат уже занял важное место в арсенале современных иммуносупрессивных средств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ANZDATA Registry Report 2004 // Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. Ed. McDonald S., Excell L. Adelaide, Australia.
2. Bohler T., Waiser J., Budde K. et al. The *in vivo* effect of rapamycin derivate SDZ RAD on lymphocyte proliferation // *Transplant. Proc.* 1998. Vol. 30. P. 2195–2197.
3. Budde K., Lehne G., Winkler M. et al. Influence of everolimus on steady-state pharmacokinetics of cyclosporine in maintenance renal transplant patients // *J. Clin. Pharmacol.* 2005. Vol. 45(7). P. 781–791.
4. Certican® Summary of Product Characteristics, 2006.
5. Cohen B., Smits J.M., Haase B. et al. Expanding the donor pool to increase renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 34–41.
6. Fritsche L., Horstrup J., Budde K. et al. Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3. P. 1434–1438.
7. Goudar R.K., Shi Q., Hjelmeland M.D. et al. Combination therapy of inhibitors of epidermal growth factor receptor/vascular endothelial growth factor receptor 2 (AEE788) and the mammalian target of rapamycin (RAD001) offers improved glioblastoma tumor growth inhibition // *Mol. Cancer. Ther.* 2005. Vol. 4. P. 101–112.
8. Hoyer P.F., Ettenger R., Kovarik J.M. et al. Everolimus in pediatric *de novo* renal transplant patients // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. P. 2082–2085.
9. Kauffman H.M., Cherikh W.S., Cheng Y. et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of *de novo* malignancies // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. P. 883–889.
10. Keown P. Improving quality of life. The new target for transplantation // *Transplantation.* 2001. Vol. 72 (12). P. S67–74.
11. Kirchner I.G., Meier-Wiedenbach I., Manns M.P. Clinical pharmacokinetics of everolimus // *Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 43 (2). P. 83–95.
12. Kolhe N., Mamode N., Van der Walt J., Pattison J. Regression of post-transplant Kaposi's sarcoma using sirolimus // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60 (11). P. 1509–1512.
13. Kovarik J.M., Curtis J.J., Hricik D.E. et al. Differential pharmacokinetic interaction of tacrolimus and cyclosporine on everolimus // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38 (10). P. 3456–3458.
14. Kovarik J.M., Kahan B.D., 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. Vol. 69. P. 48–56.
15. Kovarik J.M., Kalbag J., Figueiredo J. et al. Differential influence of two cyclosporine formulations on everolimus pharmacokinetics: a clinically relevant pharmacokinetic interaction // *J. Clin. Pharmacol.* 2002. Vol. 42. P. 95–99.
16. Krieger N.R., Becker B.N., Heisey D.M. et al. Chronic allograft nephropathy uniformly affects recipients of cadaveric, nonidentical living-related and living-unrelated grafts // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. P. 1677–1682.
17. Lebbé C., Euvrard S., Barrou B. et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6 (9). P. 2164–2168.
18. Lorber M.I., Mulgaonkar S., Butt K.M.H. 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. Vol. 80. P. 244–252.
19. 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. Vol. 19. P. 145–152.
20. Majewski M., Korecka M., Joergensen J. et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. P. 1710–1717.
21. Majewski M., Korecka M., Kossev P. et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of 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. Vol. 97. P. 4285–4290.
22. Majumder P.K., Febbo P.G., Bikoff R. et al. mTOR inhibition reverses Akt-dependent prostate intraepithelial neoplasia through regulation of apoptotic and HIF-1-dependent pathways // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. P. 594–601.
23. Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4 (8). P. 1289–1295.
24. Morrissey P.E., Gohh R., Yango A. et al. Renal transplant survival from older donors: a single center experience // *Arch. Surg.* 2004. Vol. 139. P. 384–389.
25. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. et al. The natural history of chronic allograft nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 2326–2333.
26. Nashan B. The role of Certican (everolimus, RAD) in the many pathways of chronic rejection // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 3215–3220.
27. Nashan B., Curtis J.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. Vol. 78. P. 1332–1340.

28. Pascual J., Boletis I.N., Campistol J.M. Everolimus (Certican®) in renal transplantation: a review of trial data, current usage and future directions // *Transplant. Rev.* 2006. Vol. 20. P. 1–18.
29. 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 month analysis // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5 (Suppl. 11). P. A1010.
30. Pascual J., Marcen R., Ortuno J. Clinical experience with everolimus (Certican) in elderly recipients: the «old-for-old» concept // *Transplantation.* 2005. Vol. 79. P. S85–S88.
31. Ponticelli C. Reducing exposure to calcineurin inhibitors following renal transplantation: clinical experience with everolimus (Certican) // *Transplantation.* 2005. Vol. 79. P. S69–S71.
32. Racusen L.C., Solez K., Colvin R.B. Fibrosis and atrophy in the renal allograft: interim report and new directions // *Am. J. Transplant.* 2002. Vol. 2. P. 203–206.
33. Rapamune® Summary of Product Characteristics, 2007.
34. Schuurman H.J., Cotton S., Fuchs S. et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivate: Synergism with cyclosporine // *Transplantation.* 1997. Vol. 64. P. 32–35.
35. Schuurman J.J., Ringers J., Schuler W. et al. Oral efficacy of the macrolide immunosuppressant SDZ RAD and of cyclosporine microemulsion in cynomolgus monkey kidney transplantation // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 737–742.
36. Serkova N., Jacobsen W., Niemann C.U. et al. Sirolimus, but not the structurally related RAD (everolimus), enhances the negative effects of cyclosporine on mitochondrial metabolism in the rat brain // *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 133. P. 875–885.
37. Serkova N., Litt L., James T.L. et al. Evaluation of individual and combined neurotoxicity of the immunosuppressants cyclosporine and sirolimus by *in vitro* multinuclear NMR spectroscopy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. Vol. 289. P. 800–806.
38. Serkova N., Litt L., Leibfritz D. et al. The novel immunosuppressant SDZ RAD protect rat brain slices from cyclosporine-induced reduction of high-energy phosphates // *Br. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 129. P. 485–492.
39. Smits J.M., Persijn G.G., van Houwelingen H.C. et al. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year // *Am. J. Transplant.* 2002. Vol. 2. P. 664–670.
40. Stallone G., Schena A., Infante B. et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352 (13). P. 1317–1323.
41. Tedesco-Silva H. Jr., Vitko S., Pascual J. et al. 2306 and 2307 study groups. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in *de novo* renal transplant recipients // *Transpl. Int.* 2007. Vol. 20 (1). P. 27–36.
42. 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. Vol. 78. P. 1532–1540.
43. 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. Vol. 5. P. 2521–2530.
44. 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. Vol. 4. P. 626–635.
45. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341 (23). P. 1725–1730.