



Такролимус – фармакокинетика и современные аспекты клинического применения

Д. м. н. И.С. Долгополов

Иммунологические реакции отторжения при трансплантации органов и тканей являются одной из серьезнейших проблем, влияющих на качество лечения, жизни, морбидность и выживаемость пациентов. Хотя эти реакции отличаются по вектору направления при трансплантации солидных органов и при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (АГСК), их профилактике и лечению способствует применение сходных схем иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде.

При трансплантации солидных органов (почки, печень, сердце, легкие и т.п.) развивается реакция отторжения органа, обусловленная иммунной системой реципиента. Как правило, в этом случае реакция отторжения носит скорее хронический характер, и толерантность к трансплантируемому органу наступает относительно быстро, что позволяет проводить умеренную иммуносупрессию. Тогда как при трансплантации АГСК, где от донора трансплантируется две системы –

иммунная и кроветворная, реакции направлены на все остальные органы и системы реципиента и их выраженность зависит от степени несовместимости по HLA-антигенам. В случае явной несовместимости острая и хроническая реакция «трансплантат–против–хозяина» возникает в 100% случаев, носит выраженный характер и требует максимальной и длительной иммуносупрессии. Синтез и внедрение в клинику ингибиторов кальцинеурина сделало возможным проведение любого вида трансплантации и достоверно снизило как количество острых и хронических иммунологических реакций, так и количество побочных эффектов, частота которых при ранних схемах с использованием стероидов и азатиоприна была крайне велика [1]. Такролимус – один из относительно новых иммуносупрессоров, открытый в 1984 году японскими исследователями, который показал клиническую эффективность, сравнимую с ранее применяемым циклоспорином А при большинстве типов трансплантаций, но при меньшей почечной и неврологической токсичности. Отсутствие гепато-энтеральной рециркуляции и, соответственно, более предсказуемая кинетика сделали такролимус препаратом выбора при трансплантации печени. Эта статья посвящена некоторым аспектам фармако-

кинетики, описанию механизма действия, побочных эффектов и анализу использования такролимуса в клинической практике.

Механизм действия

Такролимус, относящийся к циклическим макролидам, был выделен из микроорганизмов (*Streptomyces tsukubaensis*) [2]. Несмотря на это, его антимикробная активность незначительна. Этот препарат способен на молекулярном уровне связываться с цитозольным белком FKBP12, который отвечает за внутриклеточную аккумуляцию препарата. Комплекс FKBP12–такролимус специфически и конкурентно связывается с кальцинеурином и ингибирует его, что в свою очередь блокирует фосфорилирование цитоплазматического компонента, необходимого для транскрипции гена интерлейкина-2 (ИЛ-2). В механизме действия такролимуса предполагается также, что он влияет не только на продукцию ИЛ-2, но и подавляет другие «ранние» гены активации Т-клеток, которые контролируют продукцию таких цитокинов, как, например, ИЛ-3, гранулоцитарно-монокитарный колонистимулирующий фактор, TNF-альфа, гамма-интерферон и др., что приводит к кальцийзависимому ингибированию Т-клеточных сигнальных путей трансдукции, предотвращая



таким образом транскрипцию дискретной группы лимфокинных генов [3, 4]. Способность такролимуса ингибировать активность Т лимфоцитов *in vitro* в 100 раз превышает таковую циклоспорина А (ингибирующая концентрация IC50 – 0,1 нмоль/л и 10 нмоль/л соответственно).

Фармакокинетика

Такролимус абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, основным местом абсорбции является верхний отдел ЖКТ. Концентрации (C_{max}) такролимуса в крови достигают пика примерно через 1–3 часа, биодоступность составляет 14–17% у здоровых добровольцев и сильно варьирует у пациентов после трансплантации солидных органов и АГСК – от 4 до 89% (в среднем 25%). У некоторых пациентов препарат непрерывно абсорбируется в течение длительного периода, достигая относительно ровного профиля абсорбции. После перорального применения препарата (0,30 мг/кг/сутки) пациентами с трансплантатом печени у большинства больных равновесные концентрации такролимуса достигались в течение 3 дней. При одновременном применении препарата с пищей снижалась скорость и степень абсорбции такролимуса. Выделение желчи не влияет на абсорбцию такролимуса, таким образом, нет необходимости пересчитывать дозу такролимуса у пациентов с нарушением оттока желчи. Наблюдается сильная корреляция между площадью под фармакокинетической кривой и минимальными уровнями препарата в цельной крови при достижении равновесного состояния, в связи с этим мониторинг минимальных уровней препарата в крови может служить для адекватной оценки системного воздействия препарата.

Распределение

Распределение такролимуса после внутривенного введения препарата человеку имеет двухфазный характер. В плазме крови препарат в значительной степени связывается (75–99%) с белками, в

основном с сывороточным альбумином, α -1-кислым гликопротеином, липопротеином и глобулинами [5]. В системном кровотоке такролимус в значительной степени связывается с эритроцитами, что обусловлено высоким содержанием в них ФКВР. Значительные концентрации такролимуса обнаруживаются в легких, селезенке, сердце, почках, печени, поджелудочной железе и головном мозге. Объем распределения колеблется от 0,85 до 65 л/кг [6]. Такролимус является препаратом с низким уровнем клиренса. У взрослых пациентов с трансплантатом печени и почки значения этого параметра составили 4,1 л/ч и 6,7 л/ч соответственно. У детей с трансплантатом печени значение общего клиренса примерно в 2 раза выше, чем у взрослых больных. Период полувыведения такролимуса продолжителен и изменчив. У взрослых пациентов и детей с трансплантатами печени период полувыведения в среднем составляет 11,7 ч и 12,4 ч соответственно, по сравнению с 15,6 ч у взрослых пациентов с трансплантатом почки.

Метаболизм и экскреция

Такролимус метаболизируется через систему цитохрома P450IIIa4 в печени и, возможно, в тонком кишечнике. Иммуносупрессивной активностью обладает только 1 метаболит из 8. Препарат выводится печенью. Менее 1% введенной дозы обнаруживается в моче [6].

Показания, способы применения и дозировка

Такролимус применяется для предупреждения и лечения реакции отторжения при трансплантации солидных органов, острой и хронической реакции «трансплантат-против-хозяина», а также для лечения атопических дерматитов, экземы и псориаза (в виде крема). Такролимус можно применять как перорально, так и внутривенно.

Пероральную терапию такролимусом у взрослых необходимо начинать с дозировки 0,1–0,2 мг/кг/сутки, разделив эту дозу на 2 при-

ема. Применение препарата следует начать примерно через 12 ч после завершения операции. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, внутривенную терапию необходимо начать с дозировки 0,01–0,05 мг/кг/сутки, вводя лекарство в виде внутривенной продленной инфузии в течение 24 ч или 2 раза в сутки по 4 ч. У детей начальная доза составляет 0,03–0,06 мг/кг/сутки.

В ходе поддерживающей терапии дозировку такролимуса необходимо корректировать в зависимости от индивидуальных потребностей пациента, с учетом результатов мониторинга уровня препарата в крови больного. Терапевтической концентрацией препарата в крови считается 5–15 нг/мл. При концентрации более 20 нг/мл риск развития нефротоксичности существенно увеличивается.

Побочные эффекты

Такролимус вызывает побочные эффекты, характерные для всех препаратов-ингибиторов кальцинеурина. Наиболее часто (>1/100) возникают нейротоксичность, нефротоксичность, нарушение метаболизма глюкозы и гипертензия [7, 8]. Значительно реже наблюдаются электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокалиемия), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и лимфопролиферативные заболевания. В отличие от циклоспорина А такролимус редко вызывает выраженную печеночную токсичность, гирсутизм и гиперплазию десен. Выраженность побочных эффектов существенно зависит от преморбидного фона, комбинированного использования других иммунодепрессантов, наличия соматической патологии и токсичности проведенного лечения. Так, данные по токсичности для пациентов после трансплантации АГСК существенно разнятся от данных после трансплантации солидных органов.

Нефротоксичность ингибиторов кальцинеурина обусловлена тем, что препараты данной группы снижают концентрацию ренина

и альдостерона, увеличивают резистентность почечных сосудов, снижая гломерулярную фильтрацию и почечный кровоток [9]. В сравнительных рандомизированных исследованиях показано, что такролимус обладает достоверно меньшей нефротоксичностью, чем циклоспорин А. Кроме того, гипертензия и гиперлипидемия наблюдались достоверно реже в группе, получавшей такролимус, по сравнению с группой, получавшей циклоспорин А [10].

При использовании такролимуса у больных после трансплантации почки диарея и гипомагнемия наблюдались чаще, чем в группе больных, получавших циклоспорин, однако это не оказало достоверного влияния на исход трансплантации. Несмотря на то что гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура могут возникать при применении как циклоспорина, так и такролимуса, последний может служить альтернативой при необходимости продолжать иммуносупрессию, так как перекрестная реактивность между препаратами не наблюдалась [11]. Использование такролимуса не приводит к увеличению частоты инфекций, лимфопролиферативных заболеваний и сахарного диабета при сравнении с группой пациентов, получавших циклоспорин А.

Взаимодействие с препаратами

В связи с тем что такролимус метаболизируется через систему цитохромов P-450, его кинетика может меняться при одновременном назначении препаратов, использующих те же пути метаболизма. Необходимо отметить, что данные по взаимодействию с большинством препаратов получены на экспериментальных моделях *in vitro* и редко подтверждены в исследованиях на людях [12]. К препаратам, которые с большой долей вероятности могут повышать концентрацию такролимуса в крови, относятся: H₂-гистаминоблокаторы, противогрибковые азолы, блокаторы кальциевых каналов, перораль-

ные контрацептивы. Снижение концентрации препарата возможно при совместном приеме с антацидами, рифампицином, карбамазепинами, барбитуратами [8]. Несмотря на теоретическое предположение о возможности взаимодействия такролимуса и глюкокортикоидов или метотрексата, часто используемых в комбинированном лечении отторжения трансплантата или подавлении реакции «трансплантат-против-хозяина», группа исследователей из Сиэтла не показала достоверной разницы в клиренсе такролимуса при их совместном применении [13, 14]. В другом исследовании результатом совместного назначения флюконазола и такролимуса у пациентов после АГСК явилось клинически незначимое снижение клиренса последнего на 16% [15]. Однако у пациентов после трансплантации солидных органов были отмечены эпизоды острой почечной недостаточности, что может быть объяснено применением большей суточной дозы такролимуса в этой группе [16].

Трансплантация почки

Исследования показали, что эффективность такролимуса для профилактики реакции отторжения после трансплантации почки у взрослых значительно выше, чем циклоспорина А, даже при использовании микроэмulsion последнего [17]. Такие же данные получены при анализе педиатрического контингента в проспективных, рандомизированных исследованиях [10]. Рандомизированное исследование, проведенное в 50 европейских центрах и включающее 560 пациентов после трансплантации почки, показало отсутствие разницы в выживаемости больных (99,3% и 98,5% соответственно) при применении такролимуса и циклоспорина в комбинации с азотиоприном и стероидами. Тем не менее, после проведения биопсии трансплантата была выявлена разница как в частоте развития реакции острого отторжения трансплантата (32,5% против 51,3%, $p < 0,001$), так и в частоте

резистентности к терапии кортикостероидами (0,4% против 21%, $p < 0,001$) в пользу группы, получавшей такролимус [18]. В другом рандомизированном исследовании показана достоверно меньшая частота развития интерстициального фиброза и отторжения почки (10% против 58%, $p = 0,002$) и большая частота переживаемости трансплантата в течение 6 лет (81% против 60%, $p = 0,0496$) в группе, принимающей такролимус, по сравнению с группой, принимающей циклоспорин А (10). Мета-анализ использования такролимуса и циклоспорина А как самостоятельно, так и в комбинациях показал преимущество первого в плане выживаемости трансплантата, сохранения гломерулярной фильтрации почки, а также в плане предотвращения осложнений (гипертензия, нарушение толерантности глюкозы и т.д.).

Трансплантация печени

Отсутствие гепато-энтеральной рециркуляции такролимуса и независимость его от наличия холестаза делают такролимус препаратом выбора при трансплантации печени. При проведении мета-анализа 717 публикаций (3 813 пациентов) в Medline показано, что летальность и риск потери трансплантата в течение первого года существенно ниже у пациентов, получивших такролимус, по сравнению со всеми другими режимами иммуносупрессии (летальность RR 0,85, 95% CI 0,73–0,99; потеря трансплантата: RR 0,73, 95% CI 0,61–0,86). Такролимус снижает риск острого отторжения трансплантата (RR 0,81, 95% CI 0,75–0,88) и резистентность к стероидам (RR 0,54, 95% CI 0,47–0,74). При применении такролимуса отмечена большая заболеваемость *de novo* сахарным диабетом (RR 0,138, 95% CI 1,01–1,86), однако частота возникновения лимфопролиферативных заболеваний и потребность в диализе при развитии почечной недостаточности не отличалась от таковой у пациентов, получавших циклоспорин А. Больше количество реципиентов



печени прекратили прием циклоsporина А в связи с развитием побочных явлений (RR 0,57, 95% CI 0,49–0,66). В исследованиях 94 пациентов, проведенных в США и Франции, было показано, что перевод с циклоспорина А на такролимус позволил избежать отторжения органа у 43 из 47 больных (91,5%). Средний уровень билирубина у них снизился за 6 месяцев с $8,7 \pm 2,1$ мг/дл до $2,1 \pm 0,4$ мг/дл ($p = 0,021$), а средний уровень креатинина снизился с 167 ± 36 мкмоль/л до 119 ± 28 мкмоль/л ($p = 0,006$).

Аллогенная трансплантация ГСК

При аллогенной трансплантации ГСК назначение ингибиторов кальцинеурина для профилактики острой реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) является «золотым стандартом» иммуносупрессивной терапии при трансплантации как от родственного, так и от неродственного донора. Также эти препараты широко используются для терапии хронической РТПХ. При анализе 5 публикаций, включающих исследование 153 пациентов после трансплантации ГСК от родственного донора, частота развития острой РТПХ составила 15–44% (19, 20). Рандомизированные исследования, сравнивающие режимы с использованием такролимуса и циклоспорина А, показали достоверно более низкую частоту возникновения острой РТПХ II–IV степени в группе, получавшей такролимус (13, 21).

В исследовании 329 пациентов с острыми и хроническими лейкозами сравнивалась эффективность профилактики острой РТПХ в группах, получивших такролимус в комбинации с метотрексатом ($n=165$) и циклоспорин А в комбинации с метотрексатом ($n=164$). Частота возникновения острой РТПХ была достоверно ниже в первой группе (31,9% против 44,4%, $p = 0,01$), что позволило в дальнейшем использовать такролимус при неродственных совместимых и частично-совместимых аллогенных трансплантациях ГСК [22]. При анализе трансплантаций от

неродственного донора также отмечается достоверное уменьшение частоты возникновения острой РТПХ II–IV степени в группе такролимуса (56% против 74%, $p < 0,05$), что не оказало влияния на выживаемость в обеих группах [23]. Результаты исследования 3 фазы ($n = 180$ пациентов), проведенные ведущими трансплантационными центрами США, показали, что комбинация такролимус + метотрексат достоверно снижает риск развития острой РТПХ любой степени по сравнению с комбинацией циклоспорин А + метотрексат ($p = 0,005$). Вероятность развития острой РТПХ II–IV степеней была существенно ниже в группе такролимуса (56% против 74%, $p = 0,0002$). Также в группе такролимуса достоверно реже использовались глюкокортикоиды (65% против 81%, $p = 0,019$). Нефрологическая токсичность в первые 100 дней, потребовавшая применения гемодиализа, развивалась у 9 пациентов в группе такролимуса по сравнению с 8 пациентами в группе циклоспорина А. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов в 2 года составила 54% против 50% ($p = 0,46$) и 47% против 42% ($p = 0,58$) в группах такролимуса и циклоспорина А соответственно [24]. В НИИ ДООГ РОНЦ РАМН такролимус применяется с 2006 года в качестве профилактики острой и для лечения хронической РТПХ при проведении гаплоидентичных трансплантаций ГСК на фоне режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью.

Всего проведено 56 трансплантаций у детей с различными типами солидных опухолей, лейкозами, лимфомами и миелопролиферативными синдромами. 8 пациентов получали такролимус в качестве первой линии профилактики острой РТПХ и 4 пациента, в качестве второй линии, при развитии токсичности циклоспорина или для лечения хронической РТПХ. Остальные пациенты, получавшие циклоспорин, составили группу исторического контроля. Нейротоксичность и нефротоксичность > 2 ст. разви-

лась у 0% против 14% и 8% против 20% у получивших такролимус и циклоспорин А соответственно. Не было достоверных различий в частоте развития острой РТПХ выше II ст. (13% против. 22%, $p > 0,05$) [24].

Исследования последнего десятилетия показали, что комбинация метотрексата и такролимуса существенно снижает риск развития острой РТПХ по сравнению с циклоспирином А, не усиливая токсичность, инфекционную заболеваемость и не влияя негативно на безрецидивную выживаемость. Более того, использование такролимуса в комбинации с микофенолат мифетилом позволяет расширить зону его применения после аллогенных трансплантаций у больных хронической РТПХ.

Кинетика такролимуса при лечении хронической РТПХ была более предсказуема и стабильна, чем циклоспорина А, что требовало более редкого определения концентрации препарата в крови. К недостаткам следует отнести трудности подбора терапевтических доз такролимуса у детей с малым весом при отсутствии препарата в форме суспензии на рынке РФ.

Такролимус является иммуносупрессивным препаратом, прочно занявшим свое место в клинике благодаря предсказуемой кинетике, умеренной токсичности и высокой эффективности. В силу меньшей нефротоксичности и отсутствия гепатоэнтеральной рециркуляции такролимус стал препаратом выбора при трансплантации почек и печени по сравнению с другими ингибиторами кальцинеурина. Этот препарат с каждым годом все шире используется как альтернатива циклоспорину, самостоятельно или в комбинации с другими иммуносупрессорами, в программах проведения различных типов аллогенной трансплантации ГСК. Несомненно, что необходимы новые рандомизированные исследования для определения места такролимуса при трансплантации других органов и тканей. 🌟

А.К. Голенков, Т.А. Митина, Т.Д. Луцкая, Е.В. Трифонова, Е.В. Катаева

Лечение рецидивирующей и резистентной множественной миеломы бортезомибсодержащими программами в широкой клинической практике¹.

1. Michallet M., Sobh M., Le Q.H., Barraco F. et al. Long-Term follow-up of multiple myeloma patients treated by velcade Clinical Lymphoma and Myeloma // IMW Abstr. Book. 2009. P. 7-8.
2. Yong K., Percival F., Anger M. Basu et al. Outcomes in relapsed multiple myeloma in the United Kingdom Clinical Lymphoma and Myeloma // IMW Abstr. Book. 2009. P. 31.
3. Percy L.A., Rabin N., Cheesman S., Mohamedbhai S. et al. Bortezomib in real patients: a single-Centre experience Clinical Lymphoma and Myeloma // IMW Abstr. Book. 2009. P. 33.
4. Michael J.R., Belch A., Prince M. et al. Preliminary safety and efficacy results from an international phase III study for expanded access to bortezomib in 624 patients with relapsed and refractory multiple myeloma // Blood. 2006. Vol. 108. № 11, P. 1007.
5. Blade J., Samson D., Reece D., Apperley J. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplant: myeloma subcommittee of the EBMT // Br. J. Haematology. 1998. Vol. 102. P. 1115-23.
6. Niesniky R., Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Relationship between quality of response to bortezomib and clinical benefit in multiple myeloma in the APEX and Summit studies // Blood. 2006. Vol. 108 № 11. P. 1007a.
7. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib to demonstrate superior efficacy compared with high-dose dexametasone in relapsed multiple myeloma: updated results of the APEX trial // Blood. 2005. № 715a. P. 106.
8. Popat R., Oakervee H.E., Foot N. et al. A phase I/II study of bortezomib and low dose intravenous melphalan (BM) for relapsed multiple myeloma // Hematologica. 2009. Vol. 94 № 2. P. 156.
9. Palumbo A., Bringhen S., Rossi D., Ria R. et al. Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) versus bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) in elderly new diagnosed myeloma patients: A prospective, randomized, phase III study // Hematologica. 2009. Vol. 94. № 2.
10. Tothova E., Kafkova A., Stecova N., Svorova E. et al. Combination of international staging system and cytogenetics can predict poor prognosis in multiple myeloma after HD-chemotherapy and autologous stem cell transplantation // Hematologica. 2009. Vol. 94. № 2. P. 386.
11. Lao Z.T., Wee W.C.N., Lee Y.S., Su S.Su et al. The impact of frontline treatment on survival outcomes in multiple myeloma: the SGH experience // Hematologica. 2009. Vol. 94. № 2. P. 386.

И.С. Долгополов

Такролимус – фармакокинетика и современные аспекты клинического применения

1. Kahan B.D. Forty years of publication of transplantation proceedings - the second decade: the cyclosporine revolution // Transplant. Proc. 2009. Vol. 41. № 5. P. 1423-37.
2. Kino T., Hatanaka H., Hashimoto M. et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physicochemical and biological characteristics // J. Antibiot (Tokyo). 1987. № 40. P. 1249-55.
3. Mouzaki A., Rungger D. Properties of transcription factors regulating interleukin-2 gene transcription through the NFAT binding site in untreated or drug-treated naive and memory Thelper cells // Blood. 1994. Vol. 84. P. 2612-21.
4. Bishop D.K., Li W. Cyclosporin A and FK506 mediate differential effects on T-cell activation in vivo // J. Immunol. 1992. № 148. P. 1049-54.
5. Nagase K., Iwasaki K., Nozaki K. et al. Distribution and protein binding of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone, in human blood and its uptake by erythrocytes // J. Pharm. Pharmacol. 1994. Vol. 46. P. 113-117.
6. Venkataramanan R., Swaminathan A., Prasad T. et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus // Clin. Pharmacokinet. 1995. Vol. 29. P. 404-430.
7. McCauley J. The nephrotoxicity of FK506 as compared with cyclosporine // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1993. Vol. 2. P. 662-669.
8. Jacobson P., Uberti J., Davis W. Ratanatharathorn Tacrolimus: a new agent for the prevention of graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation // Bone Marrow Transplantation. 1998. Vol. 22. P. 217-225.
9. Moutabarrik A., Ishibashi M., Fukunaga M. et al. FK506 mechanism of nephrotoxicity: stimulatory effect on endothelin secretion by cultured kidney cells and tubular cell toxicity in vitro // Transplant. Proc. 1991. Vol. 23. P. 3133-36.
10. Jameela A.K., Trompeter R.S. What is the calcineurine inhibitor of choice for pediatric renal transplantation? // Pediatr. Transplantation. 2004. Vol. 8. P. 437-444.
11. Kaufman D.B., Kaplan B., Kanwar Y.S. et al. The successful use of tacrolimus (FK506) in a pancreas/kidney transplant recipient with recurrent cyclosporine-associated hemolytic uremic syndrome // Transplantation. 1995. Vol. 59. P. 1737-39.
12. Christians U., Schmidt G., Bader A. et al. Identification of drugs inhibiting the in vitro metabolism of tacrolimus by human liver microsomes // Br. J. Clin. Pharmacol. 1996. Vol. 41. P. 187-190.
13. Nash R.A., Etzioni R., Storb R. et al. Tacrolimus (FK506) alone or in combination with methotrexate or methylprednisolone for the prevention of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from HLA-matched siblings: a singlecenter study // Blood. 1995. Vol. 85. P. 3746-53.
14. Wingard J.R., Nash R.A., Ratanatharathorn V. et al. Lack of interaction between tacrolimus (FK506) and methotrexate in bone marrow transplant recipients // Bone Marrow Transplant. 1997. Vol. 20. P. 49-52.
15. Osowski C.L., Dix S.P., Lin L.S. et al. Evaluation of the drug interaction between intravenous high-dose fluconazole and cyclosporine or tacrolimus in bone marrow transplant patients // Transplantation. 1996. Vol. 61. P. 1268-72.
16. Manez R., Martin M., Raman D. et al. Fluconazole therapy in transplant recipients receiving FK506 // Transplantation. 1994. Vol. 57. P. 1521-23.
17. Mayer A.D., Dmitrewski J., Squifflet J.P. et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a Report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group // Transplantation. 1997. Vol. 64. P. 436-443.
18. Knoll G.A., Bell R.C. Tacrolimus versus cyclosporine for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis for randomized trial // BMJ. 1999. Vol. 318. P. 1104-07.
19. Uberti J.P., Silver S.M., Adams P.W. et al. Tacrolimus and methotrexate for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies // Bone Marrow Transplant. 1997. Vol. 19. P. 1233-38.



Литература

И.С. Долгополов

Такролимус – фармакокинетика и современные аспекты клинического применения

20. Przepiorka D., Ippoliti C., Khouri I. et al. Allogeneic transplantation for advanced leukemia: improved short-term outcome with blood stem cell grafts and tacrolimus // *Transplantation*. 1996. Vol. 62. P. 1806–1810.
21. Hiraoka A.F. Results of a phase III study on prophylactic use of FK506 for acute GVHD compared with cyclosporin in allogeneic bone marrow transplantation // *Blood*. 1997. Vol. 90. P. 561.
22. Ratanatharathorn V., Nash R.A., Devine S.M. et al. Phase III study comparing tacrolimus (Prograf, FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation (BMT) // *Blood*. 1996. Vol. 88. P. 459a (Abstr. 1826).
23. Nash R.A., Pineiro L.A., Storb R. et al. FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors // *Blood*. 1996. Vol. 88. P. 3634–41.
24. Nash R.A., Antin J.H., Karanes C., Fay J.W. et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors // *Blood*. 2000. Vol. 96 № 6. P. 2062–68.
25. Subbotina N., Dolgoplov I., Pimenov R. et al. Non-T-cell depleted haploidentical HSCT after RIC in pediatric malignancies // *Cellular Therapy and Transplantation*. 2009. Vol. 1. № 5. P. 118.

В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел

Нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению

1. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C. et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 36. P. 6012-3.
2. Modlin I.M., Moss S.F., Chang D.C. et al. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *J. Natl. Cancer Inst.* 2008. Vol. 100. № 18. P. 1282-1289.
3. Oberg K. Carcinoid Tumors – Current Considerations in a Century of Advances in Neuroendocrine Tumor. In: *Biology and Treatment*. I. Modlin, K. Oberg. 2007. 40-53 p.
4. Plöckinger U., Wiedemann B. // *Biotherapy. Best Practice, Research Clinical Endocrinology, Metabolism*. 2007. Vol. 21. № 1. P. 145-162.
5. Modlin I., Oberg K., Cang D. et al. The Current Status of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. In: *Biology and Treatment*. I. Modlin, K. Oberg. 2007.
6. Agarwal S., Ozawa A., Mateo C. et al. Multiple Endocrine Neoplasias. In: *Biology and Treatment*. I. Modlin, K. Oberg. 2007.
7. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Collect Oberg K., Akerström G., Rindi G., Jelic S., and ESMO Guidelines Working Group *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* // *ESMO*. Vol. 21. Suppl 5. P. 223-7.

П.Ю. Поляков, О.А. Быченков, Н.Д. Олтаржевская, М.А.Коровина

Аппликационное применение прополиса с помощью салфеток «Колетекс» для профилактики и лечения местных лучевых реакций

1. Бяхов М.Ю. Варианты комбинированного и комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Автореферат. Москва, 2000.
2. Применение фитоэндокридных препаратов при лечении местных лучевых реакций / Е.П. Куликов, В.Н. Дармограй, И.Б. Судаков и др. // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов*. Ростов-на-Дону, 1999. С. 93–94.
3. Применение фитоэндокридных препаратов при лечении местных лучевых реакций / Е.П. Куликов, В.Н. Дармограй, И.Б. Судаков и др. // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов*. Ростов-на-Дону, 1999. С. 93–94.
4. Асахин С.М., Золотков А.Г., Вальков М.Ю. Использование низкоэнергетических лазеров в онкологическом диспансере // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов*. Ростов-на-Дону, 1999. С. 178–179.
5. Овсянников В.А., Петров И.Б., Жаринов Г.М. и др. Предварительные результаты использования ИК-лазеров для профилактики местных лучевых осложнений. Тезисы докладов объединенной конференции Медицинская физика–97. Новые технологии в радиационной онкологии. Обнинск, 1997. С. 63.
6. Профилактика и лечение лучевых повреждений с помощью низкоэнергетического гелий-неонового лазера / Л.Г. Мальшева, Г.М. Жаринов, Е.А. Залмовер и др. // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов*. Ростов-на-Дону, 1999. С. 218–219.
7. Аниськина В.С., Федоров А.П., Кривонос Н.В. Профилактика местных и системных осложнений химиолучевого и лучевого лечения рака орофарингеальной области // *Сибирский онкологический журнал*. 2006. Приложение № 1. С. 11.
8. Бяхов М.Ю., Гарбузов М.И., Павлюк Д.Ю. Местные лучевые реакции со стороны слизистой оболочки полости рта и их коррекция при химиолучевом лечении опухолей головы и шеи. / *Сборник научных работ Юбилейной онкологической конференции 50 лет МГОД*. М., 1996. С. 290–292.
9. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения / *АМН СССР*. М.: Медицина, 1985.
10. Френкель М. М. И пчелы лечат. М.: Медицина, 1988.
11. Бардычев М.С., Кацалап С.Н. Местные лучевые повреждения: особенности патогенеза, диагностика и лечение // *Вопросы онкологии*. 1995. Т. 41. № 2. С. 99.
12. Marcucci M.C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity // *Apidologie*. 1995. Vol. 26. P. 83–99.