



ГУ МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского

# Лечение рецидивирующей и резистентной множественной миеломы бортезомибсодержащими программами в широкой клинической практике

Д. м. н., проф. А.К. Голенков, к. м. н. Т.А. Митина,  
к. м. н. Т.Д. Луцкая, Е.В. Трифонова, Е.В. Катаева

*Эффективность монотерапии бортезомибом и комбинаций противоопухолевых препаратов на его основе при множественной миеломе (ММ) хорошо известна из результатов опубликованных многоцентровых клинических исследований [1,2]. Оценивая эти результаты, следует подчеркнуть их эталонное значение для широкой клинической практики и возможность использования в сравнительных анализах клинических данных.*

В то же время оценка эффективности терапии в реальной клинической практике имеет свои особенности и связана с формированием неселективных групп больных с разной предлеченностью, тяжестью клинических проявлений болезни и различной плотностью программ противоопухолевой химиотерапии [3, 4].

Клиническая практика создает дружную, более трудную клиническую среду для новых противоопухолевых препаратов и программ их применения по сравнению с эталонными клиническими исследованиями. Учитывая это, возникает интерес к подобным исследованиям, позволяющим более точно определить терапевтиче-

ский ресурс предпринятого лечения. Настоящая работа представляет собой большое одноцентровое клиническое исследование, которое базируется на организационных принципах реальной клинической практики. В исследование включен 101 больной ММ, средний возраст 54 года (34–77), 48 мужчин, 53 женщины, у которых была диагностирована резистентность или прогрессия заболевания после 2 и более линий предшествующего лечения М-2, VMCP, VAD, MP. Использовали неселективный принцип формирования групп больных без ограничений по клиническому статусу, тяжести полисистемных проявлений болезни, длительности предыдущей терапии. Резистентность устанавливали после проведения не менее 3 курсов первой линии химиотерапии. Прогрессирование фиксировали согласно общепринятым критериям после неэффективного предварительного лечения. Больных, включенных в исследование, рандомизировали на четыре группы, которым проводили лечение бортезомибом (велкейдом-V) по следующим программам:

V1 – V-велкейд по 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8, 11 дни, цикл 21 день;

V2 – V-велкейд по 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8, 11 дни, М-мелфалан 20 мг внутрь во 2-й день, цикл 28 дней;

V3 – V-велкейд по 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8, 11 дни, М-мелфалан 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь 4 дня, Р-преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь 4 дня, цикл 42 дня;

V4 – V-велкейд по 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8, 11 дни, М-мелфалан 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь 4 дня, Р-преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь 4 дня, С-циклофосфан 250 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно с 1 по 7 дни, цикл 60 дней. Проводили 6,5 индукционных циклов лечения в среднем. Эффективность лечения оценивали по критериям Blade [5]. Иммунохимические исследования выявили обычное распределение ММ по типам парапротеина: G – 60,7%, А – 23,8%, ВJ – 13%, М – 1,15%, D – 1,15%. Отношение к/л легких цепей P<sub>lg</sub> составляло 1,7. В процессе лечения выделяли периоды индукции и поддерживающего лечения. Отдаленные результаты терапии включали анализ времени без прогрессии и общую выживаемость. При оценке результатов лечения учитывали количество больных с осложненным течением в каждой группе, а также индекс плотности индукционного периода, отражающий количество курсов лечения к фактическому периоду времени их проведения (мес.).

Анализ монотерапии бортезомибом (V1) у 27 больных с резистентной и рецидивирующей ММ (таблица № 1) показал, что объективный ответ на терапию был получен у 70,3% больных, включая полный ответ (ПО) у 18,5%, близкий к полному ответ (БПО) у 14,8%, частичный ответ (ЧО) у 37%. Следует отметить, что данный результат был получен при меньшей плотности индукционного периода (0,7), чем рекомендовано в исследовании APEX (1,3) [6, 7]. Характеризуя эту группу больных, следует также



Таблица № 1. Эффективность монотерапии бортезомибом у 27 больных с резистентной и рецидивирующей ММ (V1)

Кол-во наблюдений	Возраст	Предлеченность		Осложненное течение	Индукция		Ответ (Blade)			Поддерживающее лечение		
		Кол-во курсов	Время (мес.)		Кол-во курсов	Время (мес.)	по	бпо	чо	мо но	Кол-во курсов	Время (мес.)
27	56 (34-72)	8 (3-27)	19,2 (4-69)	10/27 37%	6,5 (4-8)	9,1 (5-11)	5 18,5%	4 14,8%	10 37%	8 29,6%	4 (3-8)	14,5 (8-20)
		Индекс 0,41			Индекс 0,7		70,3%				Индекс 0,27	

• осложненное течение ММ: внутриспинальный опухолевый рост – 2, ХПН+ОПН – 4 (гемодиализ – 2), видимые опухоли – 3, амилоидоз – 1

Таблица № 2. Эффективность лечения 22 больных рецидивирующей и резистентной ММ бортезомибом в сочетании с мелфаланом (V2)

Кол-во наблюдений	Возраст	Предлеченность		Осложненное течение	Индукция		Ответ (Blade)			Поддерживающее лечение		
		Кол-во курсов	Время (мес.)		Кол-во курсов	Время (мес.)	по	бпо	чо	мо но	Кол-во курсов	Время (мес.)
22	56,1 (39-73)	9,6 (3-26)	27,6 (4-77)	10/22 45%	6,4 (5-9)	11,8 (7-20)	2 9%	3 13,6%	10 45,4%	7 31,8%	3,3 (2-7)	10,0 (5-16)
		Индекс 0,35			Индекс 0,54		68%				Индекс 0,33	

• осложненное течение ММ: нижний парапарез – 2, внутриспинальный опухолевый рост – 1, перелом бедра – 1, пересадка т.б. суставов – 1, киста п/ж – 1, ХПН – 3, гиперкальцемическая прекома – 1

Таблица № 3. Эффективность лечения 20 больных рецидивирующей и резистентной ММ бортезомибом в сочетании с мелфаланом и преднизолоном (V3)

Кол-во наблюдений	Возраст	Предлеченность		Осложненное течение	Индукция		Ответ (Blade)			Поддерживающее лечение		
		Кол-во курсов	Время (мес.)		Кол-во курсов	Время (мес.)	по	чо	но	Кол-во курсов	Время (мес.)	
20	63,6 (51-76)	8,7 (3-16)	52,7 (4-116)	15/20 75%	7,2 (4-9)	12 (7-18)	2 10%	16 80%	2 10%	3,3 (2-7)	10,0 (5-16)	
		Индекс 0,16			Индекс 0,6		18 (90%)				Индекс 0,24	

• осложненное течение ММ: плазмоклеточный лейкоз – 2, анемия – 3, видимые опухоли – 3, ХПН – 6 (гемодиализ – 2), гиперкальцемическая прекома – 1

отметить достаточно высокий индекс предлеченности (0,41), что указывает на оптимальную интенсивность предшествующего лечения.

Осложненное течение болезни в этой группе было диагностировано у 37% больных: внутриспинальный опухолевый рост у 2 пациентов, ХПН и ОПН у 4, причем двое из них находились на системном гемодиализе, наличие видимых опухолей было у 3 больных, амилоидоз у 1 больного.

Миелотоксических осложнений 3 и 4 степени не было отмечено, полинейропатия (ПНП) 3 степени была зафиксирована у 2 пациентов (7,4%), 4 степень полинейропатии не наблюдалась. Поддерживающее лечение проводили по той же программе, но с более длительными межкурсовыми интервалами.

Лечение 22 больных с рецидивирующей и резистентной ММ по программе V2 (VM) сопровождалось хорошим

противоопухолевым ответом. Было получено 9% ПО, 13% БПО и 45,4% ЧО. Следует отметить, что у больных этой группы был длительный период предшествующего лечения с достаточно высокой плотностью (0,35). Важным для характеристики этой программы является высокий процент больных с осложненным течением заболевания. Как видно из таблицы № 2, 45% больных имели осложненное течение, вызывающее значительное снижение подвижности и токсические проявления. У двоих пациентов из этой группы был нижний парапарез, перелом бедра у 1 больного, ХПН у 3, гиперкальцемическая прекома у 1, пересадка тазобедренных суставов у 1 больного, внутриспинальный опухолевый рост у 1 пациента, киста поджелудочной железы – у 1. В связи с этим плотность индукционного периода была значительно ниже рекомендованной (1,0) [8] и составила

0,54. Следует отметить, что в процессе проведения этой программы не было отмечено миелотоксических осложнений 3 и 4 степени и ПНП 3–4 степени. Поддерживающее лечение проводили по той же программе с более длительными межкурсовыми интервалами. Трехкомпонентная комбинация препаратов V3 (VMP) была применена у 20 больных ММ (таблица № 3).

Осложнения в течение болезни имели 75% больных этой группы: ХПН – 6 человек, причем двое находились на системном гемодиализе, плазмоклеточный лейкоз был у 2, выраженная анемия наблюдалась у 3 больных, 1 пациент находился в состоянии гиперкальцемической прекомы, видимые опухоли наблюдались у 3 больных. Также в этой группе пациентов имелся длительный период предшествующего лечения. Среднее количество индукционных циклов V3 составляло

7,2, проводились они в среднем в течение 12 месяцев. Плотность индукции составляла 0,6, что значительно ниже, чем в результатах опубликованных многоцентровых клинических исследований [9–11]. Следует отметить высокую терапевтическую эффективность этой программы. Сумма ПО и ЧО составляла 90%, что сопоставимо с данными литературы. Поддерживающее лечение проводили по той же программе с более длительными межкурсовыми промежутками (индекс плотности 0,24). Не было установлено миелотоксичности 3 и 4 степени и ПНП 3–4 степени.

Программа V4 (VMCP) была представлена четырехкомпонентной комбинацией препаратов с целью усиления избирательной противоопухолевой активности комбинации в целом. Подобное сочетание препаратов нам не удалось встретить в анализируемых опубликованных источниках. Данная программа была реализована 32 больным ММ (таблица № 4). Высокий индекс плотности предшествующего лечения (0,36) свидетельствует об оптимальной противоопухолевой химиотерапии в этом периоде. Среди больных этой группы у 50% отмечено осложненное течение болезни: психическое расстройство наблюдалось у одного больного, патологический перелом бедра у 1, плазмоклеточный лейкоз у 2 больных, пересадка тазобедренного сустава у 3, видимые опухоли имелись у 6 больных, ХПН, требующая заместительной

почечной терапии, – у 3 пациентов. Индукционный период составлял в среднем 10,8 месяцев. В течение этого времени было реализовано 6,8 циклов лечения. Плотность лечения составила 0,62 и практически соответствовала рекомендованной для данной программы. Объективный ответ (ПО+БПО+ЧО) был отмечен у 63,2% больных, что практически не отличается от других программ, за исключением V3. Однако сумма ПО+БПО была выше, чем в других группах больных (43,6%), что свидетельствует о высокой противоопухолевой избирательности этой комбинации. Поддерживающее лечение проводили по этой программе с более низкой плотностью (0,34). Не было отмечено миелотоксических проявлений 3 и 4 степени и ПНП 3–4 степени.

Учитывая, что бортезомиб был ключевым препаратом во всех изученных программах лечения рецидивирующей и резистентной ММ, представлялось возможным дать оценку результатов лечения по общей группе больных (таблица № 5).

Как видно из таблицы № 5, время предлеченности всей группы (101 больной) составляло 22,1 мес., за которое проведено в среднем 8,2 курса ПХТ. У 50,4% больных отмечено осложненное течение болезни. Время индукции бортезомибсодержащими программами составляло 10,9 мес. в среднем, за которое проведено 6,5 курса лечения (индекс 0,6). Оценивая этот показатель, следует отметить, что

он был ниже, чем в опубликованных клинических исследованиях. Тем не менее, объективный ответ был зафиксирован у 71,1% больных, причем доля ПО и БПО составляла 29,6%. Важно отметить, что прогрессия заболевания за 6 месяцев лечения была у 7,95%, за 20 месяцев – у 20,75% больных.

При оценке общей выживаемости в зависимости от применяемых программ лечения (рис. 1) на программе V1 Ме выживаемости была 63 месяца, на программе V2 – 107 месяцев, на программах V3 и V4 Ме не достигнута. При этом не было статистически достоверных различий между этими показателями. При анализе выживаемости в общей группе больных (101 человек) Ме составляла 103 месяца (рис. 2). Эти данные были вычислены от момента диагноза ММ с учетом результатов предшествующего лечения. Таким образом, проведенное исследование позволило оценить эффективность изучаемых программ лечения ММ. Сравнивая между собой программы V1 и V2, можно говорить об их клинической идентичности. Объективный ответ (ПО+БПО+ЧО) был у 70,3% и 68% соответственно. При этом важно подчеркнуть, что плотность индукционного периода лечения была ниже, чем в опубликованных аналогичных программах, и составляла 0,7 против 1,3 и 0,54 против 1,0 соответственно. Обладая высокой эффективностью, эти программы характеризовались низкой токсичностью.

Таблица № 4. Эффективность лечения 32 больных резистентной и рецидивирующей ММ бортезомибом в комбинации с мелфаланом, циклофосфаном и преднизолоном (V4)

Кол-во наблюдений	Возраст	Предлеченность		Осложненное течение	Индукция		Ответ (Blade)				Поддерживающее лечение	
		Кол-во курсов	Время (мес.)		Кол-во курсов	Время (мес.)	по	бпо	чо	мо но	Кол-во курсов	Время (мес.)
32	52,3 (42-77)	7,2 (3-21)	19,8 (5-76)	16/32 50%	6,8 (5-9)	10,8 (8-18)	7 21,8%	7 21,8%	6	12 37,5%	2,1 (2-4)	6,2 (3-11)
		Индекс 0,36			Индекс 0,62		62,3% / 43,6%				Индекс 0,34	

• осложненное течение ММ: плазмоклеточный лейкоз – 2, пересадка т.б. суставов – 3, ХПН – 3 (гемодиализ – 3), патологический перелом бедра – 1, психическое расстройство – 1, видимые опухоли – 6.

Таблица № 5. Эффективность лечения бортезомибом в программах моно- и полихимиотерапии у 101 больного с рецидивирующей и резистентной ММ

Кол-во наблюдений	Возраст	Предлеченность		Осложненное течение	Индукция		Ответ (Blade)				Поддерживающее лечение		% больных без рецидива	
		Кол-во курсов	Время (мес.)		Кол-во курсов	Время (мес.)	по	бпо	чо	мо но	Кол-во курсов	Время (мес.)	6 мес.	12 мес.
101	54,2 (34-77)	8,2 (3-27)	22,1 (4-116)	51/101 50,4%	6,5 (4-9)	10,9 (5-20)	16 15,8%	14 13,8%	42 41,5%	29 28,7%	3,1 (2-8)	10,2 (3-20)	92,1% (93/101)	79,3% (80/101)
		Индекс 0,37			Индекс 0,6		71,1%				Индекс 0,3			

**ВЕЛКЕЙД®** в комбинации с мелфаланом и преднизолоном одобрен для лечения пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.

**ВЕЛКЕЙД®** также предназначен для лечения пациентов с множественной миеломой, получивших не менее 1 курса терапии.



# ВЕЛКЕЙД® расширяет возможности в терапии впервые выявленной множественной миеломы.

Велкейд® увеличивает выживаемость, обеспечивая быстрый и более длительный ответ при соблюдении полного курса терапии\*.

Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.  
РУ № ЛС-000654 от 20.10.2006

По всем вопросам, связанным с применением препарата, обращаться по адресу:  
121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2, тел. 8 (495) 755-83-57, факс 8 (495) 755-83-58;  
бесплатный номер для России 8-800-700-88-10 [www.janssencilag.ru](http://www.janssencilag.ru)

\*Richardson P.G. et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. Blood, 15 November 2007, Vol. 110, No. 10, pp.3357-3560

**ВЕЛКЕЙД®**  
(бортезомиб)

УНИКАЛЬНАЯ НАУКА – УНИКАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

ООО «Джонсон & Джонсон»  
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17/2  
тел 8 (495) 755-83-57, факс 8 (495) 755-83-58

**janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF **Johnson & Johnson**



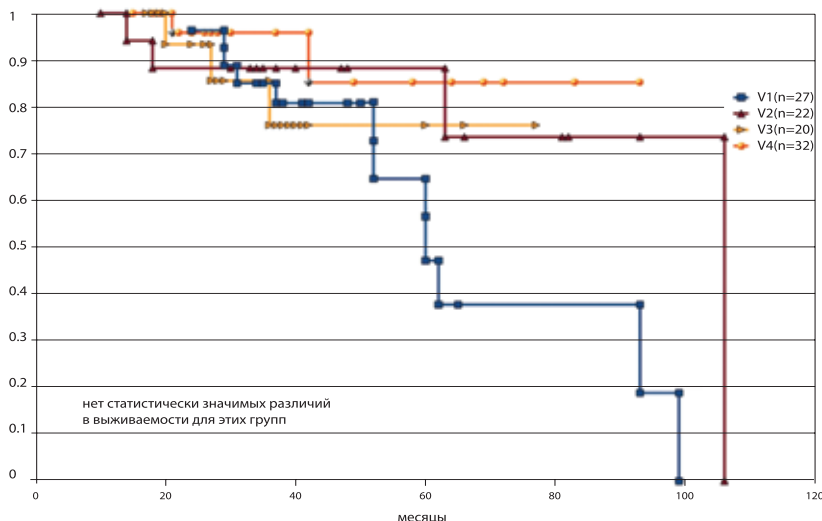


Рис. 1. Общая выживаемость больных с резистентной и рецидивирующей ММ на программах V1, V2, V3 и V4

Так, не было зарегистрировано миелотоксичности 3 и 4 степени, ПНП 3 степени зафиксирована у 2 больных, а ПНП 4 степени не отмечено.

Трехкомпонентная комбинация препаратов V3 обладала значительно большей клинической эффективностью. Объективные ответы (ПО+ЧО) были получены у 90% больных, что соответствовало данным опубликованных исследований [11]. Однако полных ответов было получено меньше (10% против 30%). При этом следует отметить, что плотность индукционного лечения этой программы ниже и составляла 0,6 против 1,3. Четырехкомпонентная комбинация препаратов V4 практически не отличалась по объективным ответам

от программ V1 и V2 и уступала программе V3, однако обладала значительным преимуществом перед V1, V2 и V3 по качеству объективного ответа. Количество ПО и БПО было наиболее высоким (43,6%), причем количество ПО составляло 21,6%. Программа V4 является оригинальной, не имеющей аналогов в ранее опубликованных источниках. Плотность индукционного периода лечения V4 (0,63) являлась оптимальной и сопровождалась хорошим противоопухолевым ответом и невысокой токсичностью. Оценивая результаты всех программ лечения, следует отметить их высокую результативность при меньшей плотности (интенсивности) индукционного периода.

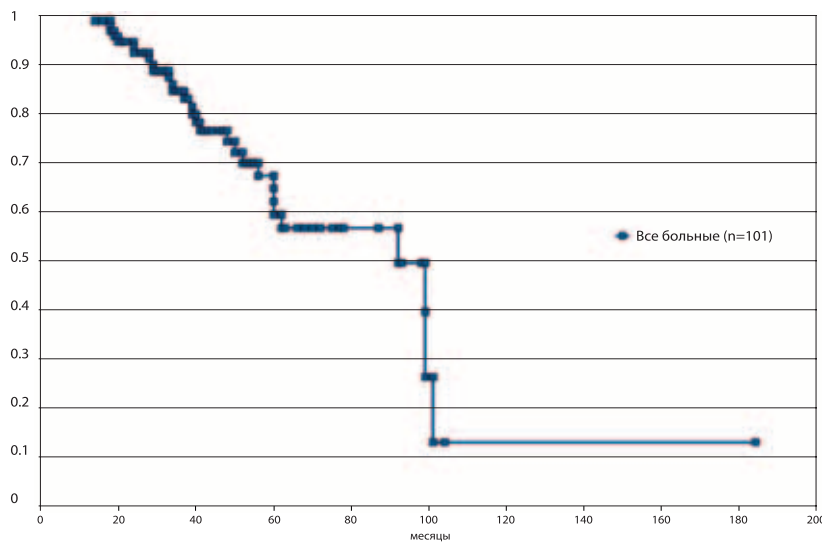


Рис. 2. Общая выживаемость больных с резистентной и рецидивирующей ММ на великодозосодержащих программах

Проведенное исследование показало, что бортезомиб в программах моно- и полихимиотерапии при резистентной и рецидивирующей множественной миеломе обладает высокой непосредственной и отдаленной результативностью. Полученные данные следует соотносить с достаточно трудными клиническими ситуациями, в которых было реализовано лечение. Это определялось основной идеей работы, воспроизводившей в рамках большого одноцентрового исследования условия реальной клинической практики.

### Результаты

В группе из 27 больных, получивших монотерапию бортезомибом (V1) объективный ответ на терапию был получен у 70,3%, включая полный ответ (ПО) у 18,5%, близкий к полному ответ (БПО) – у 14,8%, частичный ответ (ЧО) – у 37%.

При использовании комбинации мелфалана с бортезомибом-VМ (V2) у 22 пациентов было получено 9% ПО, 13% БПО и 45,4% ЧО.

Трехкомпонентная комбинация препаратов V3 (VMP) была применена у 20 больных ММ. В этой группе сумма ПО и ЧО составляла 90%.

Применение четырехкомпонентной схемы VMCP (V4) у 32 человек дало объективный ответ (ПО+БПО+ЧО) у 63,2% больных, что практически не отличается от других программ, за исключением V3. Однако сумма ПО+БПО была выше, чем в других группах больных (43,6%). Следует подчеркнуть, что при применении всех вышеуказанных программ лечения не было отмечено клинически значимой миелотоксичности и полинейропатии 3 и 4 степени. Общая выживаемость у пациентов, получивших бортезомибсодержащие программы лечения, от момента диагноза составила 103 месяца (Me).

### Заключение

Проведенное исследование показало, что бортезомиб в программах моно- и полихимиотерапии при резистентной и рецидивирующей множественной миеломе в реальной клинической практике обладает высокой непосредственной и отдаленной результативностью и невысокой токсичностью. ☺

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 практике<sup>1</sup>.

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. Moutabarrak 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.