

Сандиммун Неорал и генерические препараты циклоспорина: проблема взаимозаменяемости

Е.С. Столяревич

ГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, г. Москва

Pharmacokinetic characteristics and clinical efficacy of generic cyclosporine formulations compared to Sandimmune Neoral

E.S. Stoliarevich

Ключевые слова: трансплантация органов, Сандиммун Неорал и генерические препараты циклоспорина.

Целью настоящего исследования было сравнение биодоступности препаратов-генериков и оригинального препарата CyA (Сандиммун Неорал), а также исследование клинической эффективности и частоты побочных эффектов при использовании препаратов-генериков.

Материал и методы. Было выполнено 159 полных фармакокинетических исследований у 115 пациентов после АТП (71 – после приема Неорала и 88 – на фоне приема препаратов-генериков) с определением концентрации CyA до приема, через 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 и 10 часов после приема CyA. Для оценки клинической эффективности препарата CyA были проанализированы отдаленные результаты наблюдения у 500 реципиентов аллогенной почки. Длительность наблюдения составляла от 1 до 44 мес. (в среднем 29 ± 13 мес.). Оценивалась частота острого отторжения и хронической трансплантационной нефропатии (ХТН), а также 3-летняя выживаемость трансплантата.

Результаты исследования. При сопоставимых значениях C_0 основные фармакокинетические параметры, такие как C_{max} и AUC, оказались значимо ниже при приеме генериков, чем при использовании оригинального препарата (824 vs 931 нг/мл и 3984 vs 4292 нг/мл/ч соответственно). У пациентов, принимавших препараты-генерики, частота кризов отторжения (10,6%), так же как и вероятность развития ХТН (24%), была значимо более высокой по сравнению с таковой у пациентов, получавших Сандиммун Неорал (4,1 и 14% соответственно); 3-летняя выживаемость трансплантатов составила 90% у получавших препараты-генерики и 96% у пациентов на Сандиммуне Неорале. Таким образом, данные нашего исследования продемонстрировали значительные различия между препаратами-генериками и Сандиммуном Неоралом как по важнейшим фармакокинетическим параметрам (C_{max} , T_{max} , AUC), так и по клинической эффективности.

The current study was aimed to investigation of pharmacokinetic parameters and clinical efficacy of generic cyclosporine in comparison with Sandimmune Neoral.

To evaluate the pharmacokinetic parameters of different cyclosporine formulations, 159 comprehensive pharmacokinetic investigations were accomplished in 115 kidney transplant patients. 71 (45%) out of 159 pharmacokinetic studies were performed in patients treated with Neoral, whereas in 88/159 (55%) cases participants received generic cyclosporine. AUC calculations based on dosing interval concentration values were performed using linear trapezoidal rule.

Clinical efficacy of generic cyclosporine was evaluated in a retrospective study of 500 recipients that had undertaken cadaver kidney grafting since 2002 year. 304 participants were treated with Neoral and the other 196 – with generics (mainly Consupren) for at least 3 months. The prevalence of late acute rejection and of chronic allograft dysfunction was analyzed during the mean follow-up period of 29 ± 13 months. The 3-years graft survival rate was calculated by Kaplan–Meyer method.

At 100–200 ng/ml maintenance concentration (estimated by C_0 -concentration) the generic formulation was shown to yield significantly lower C_{max} (824 vs 931 ng/ml respectively; $p < 0,01$) and AUC (3984 vs 4292 ng/ml/h respectively; $p < 0,01$). Acute rejection (biopsy-proven) rate proved considerably higher in generic Cy-A than in Neoral group (10,6 vs 4,1% respectively; $p < 0,05$). Chronic allograft dysfunction occurred in 14% of patients subjected to Neoral immunosuppression and in 24% of generic Cy-A recipients ($p < 0,05$). 3-years graft survival equaled 90 and 96% in generic Cy-A and Neoral groups, respectively ($p = 0,05$).

Conclusion: pharmacokinetic studies have shown the absorption profile of generic formulations to differ significantly from that of Neoral. Retrospective trial demonstrated higher acute rejection and chronic allograft dysfunction rates as well as lower 3-years graft survival in patients treated with generics and compared to Neoral group participants.

Использование циклоспорина А (СуА) в трансплантологии позволило в значительной степени улучшить как ближайшие, так и отдаленные результаты аллотрансплантации почки (АТП), и на сегодняшний день этот препарат входит в большинство современных протоколов иммуносупрессивной терапии (ИСТ).

Однако применение СуА в трансплантации сопряжено с целым рядом серьезных проблем, связанных в свою очередь с тем, что он является так называемым препаратом «критичной дозы».

Препараты «критичной дозы» – это лекарственные средства, у которых небольшие изменения в режиме дозирования и/или концентрации в крови могут приводить к существенному снижению терапевтического эффекта (при уменьшении дозировки и/или концентрации) или развитию токсичности (при повышении дозировки и/или концентрации).

Таким образом, СуА имеет достаточно узкое терапевтическое окно, или концентрацию, при которой уже проявляется его прямой иммуносупрессивный эффект, но еще не выражено его токсическое действие [1, 4, 5, 10, 11].

Как и все препараты «критичной дозы», СуА характеризуется следующими особенностями: узкий терапевтический диапазон; высокая вариабельность фармакокинетики как у разных больных, так и у одного и того же больного; серьезные или угрожающие жизни последствия превышения или занижения дозы. Таким образом, для адекватного мониторинга терапии СуА не всегда достаточно определять концентрацию препарата натошак, но необходимо также исследовать и другие важнейшие фармакокинетические параметры.

Использование препаратов-генериков СуА сопряжено со значительными сложностями, поскольку эти препараты могут обладать фармакокинетическими характеристиками, отличными от оригинального препарата – Сандиммуна Неорала.

Показателем, объективно отражающим экспозицию препарата, является площадь под кривой концентрация–время (AUC). Однако мониторинг концентрации препарата по этому показателю невозможно в связи с крайней трудоемкостью и дороговизной этого исследования. Рутинный мониторинг концентрации СуА предполагает исследование концентрации препарата натошак (через 12 часов после приема) – C_{12} , однако по данным фармакокинетических исследований, проведенных различными авторами, этот показатель плохо коррелирует с экспозицией СуА в организме [2, 11, 14–16].

Таким образом, при использовании препаратов-генериков СуА возникает два принципиальных вопроса: во-первых, идентична ли их биодоступность, под которой понимают сходство фармакокинетических параметров, оригинальному препарату и, во-вторых, наличие биоэквивалентности, то есть сходство клинической эффективности различных препаратов СуА.

Целью настоящего исследования было сравнение биодоступности препаратов-генериков и оригинального препарата СуА (Сандиммун Неорал), а также исследование клинической эффективности и частоты побочных эффектов при использовании препаратов-генериков.

Материал и методы

Было выполнено 159 полных фармакокинетических исследований у 115 пациентов после АТП (71 – на фоне приема Неорала и 88 – препаратов-генериков) с определением концентрации СуА до приема, через 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 и 10 часов после приема СуА, а также 205 укороченных фармакокинетических исследований (114 – на фоне приема Неорала и 91 – препаратов-генериков, в том числе 54 человека получали Консупрен, 15 – Биорал, 3 – Веро-Циклоспорин) с определением концентрации СуА до приема, через 1, 2 и 3 часа после приема препарата и расчетом AUC по формуле, предложенной F. Gaspari (1997 г.) [8]. Исследование выполнялось специфическим РИА-методом (CycloTrac SR, DiaSorin).

Помимо этого, для оценки клинической эффективности препаратов СуА были проанализированы отдаленные результаты наблюдения у 500 реципиентов аллогенной почки (412 – трупной и 88 – от живого родственного донора), прооперированных в 2002–2005 гг. и поступивших под наблюдение МГНЦ (переживших первый месяц после операции). Средний возраст пациентов составил 37 ± 12 лет, длительность наблюдения – от 1 до 44 мес. (в среднем 19 ± 12 мес.). 304 пациента получали Сандиммун Неорал и 196 чел. – препараты-генерики (Консупрен, Гексал, Веро-Циклоспорин, Биорал, Циклорал) в течение не менее 3 месяцев. Функцию трансплантата оценивали как удовлетворительную, если концентрация креатинина плазмы не превышала $0,13$ ммоль/л, и стабильную, если этот уровень сохранялся в течение не менее 1 месяца. Дисфункцию констатировали при повышении уровня креатинина выше $0,15$ ммоль/л. Диагноз острого отторжения трансплантата и хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) ставился в соответствии с критериями Vanff-классификации [21]. Хроническая циклоспориновая нефротоксичность диагностировалась по присутствию СуА-ассоциированной артериолопатии, для чего определялось количество артериол с нодулярным периферическим гиалинозом [3, 18]. «Почечная смерть» констатировалась при повышении креатинина выше $0,6$ ммоль/л.

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее \pm среднеквадратичное отклонение ($X \pm \sigma$). Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. При оценке различий средних для признаков с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента; для признаков, распределение которых отлично от нормального, – критерии Манна–Уитни и Краскела–Уолиса. Результаты считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ SPSS.

Результаты исследования

По результатам фармакокинетического исследования выяснилось, что фармакокинетические кривые, полученные на фоне приема препаратов-генериков, в значительной степени отличались от таковых после приема Сандиммуна Неорала как по форме, так и по значениям пиковой концентрации и по времени ее

достижения (рис. 1, а, б).

При этом значения основных фармакокинетических параметров, таких, как C_{max} и AUC, оказались значительно ниже при приеме генериков, чем при использовании оригинального препарата (табл. 1).

Помимо этого, наблюдались значительные различия во времени достижения пиковой концентрации (T_{max}) (рис. 3). Если у пациентов, получавших Неорал, в большинстве случаев (72%) пик концентрации достигался в течение первых 2 часов и ни в одном случае не превышал 4 часов, то у пациентов, принимавших генерики, время достижения C_{max} колебалось в диапазоне от 1 до 8 часов.

Однако поскольку группы пациентов, получавших различные препараты, могли различаться по множеству параметров, делать выводы о различиях в биодоступ-

ности этих препаратов было бы не совсем корректно.

Для проведения более точного исследования мы сравнили фармакокинетические параметры Неорала и Консупрена (наиболее часто используемого у наших пациентов препарата-генерика) у 19 пациентов, которым проводилась конверсия препаратов циклоспорина в соотношении 1:1.

Полученные в этом исследовании кривые (рис. 4) в значительной степени различались как по форме, так и по высоте пиковой концентрации и времени ее достижения.

При этом основные фармакокинетические параметры (C_{max} и AUC) у пациентов, получавших Консупрен, оказались значительно ниже, чем при приеме Сандиммуна Неорала (табл. 2 и рис. 5).

В целом по данным фармакокинетического анализа у 45 пациентов из 159 (28%) экспозиция циклоспорина оказалась ниже рекомендуемых значений (<3500 нг/мл/ч), из них 13 человек принимали Сандиммун Неорал и 32 пациента – препараты-генерики. При более подробном анализе выяснилось, что в условиях недостаточной концентрации циклоспорина имеет значение форма фармакокинетической кривой. Для оценки формы кривой мы анализировали соотношение пиковой и «нулевой» концентраций (C_{max}/C_0). В тех случаях, когда этот показатель не превышал 4, форма кривой оценивалась как «плоская». Выяснилось, что именно в тех случаях, когда пик концентрации отсутствовал, криз

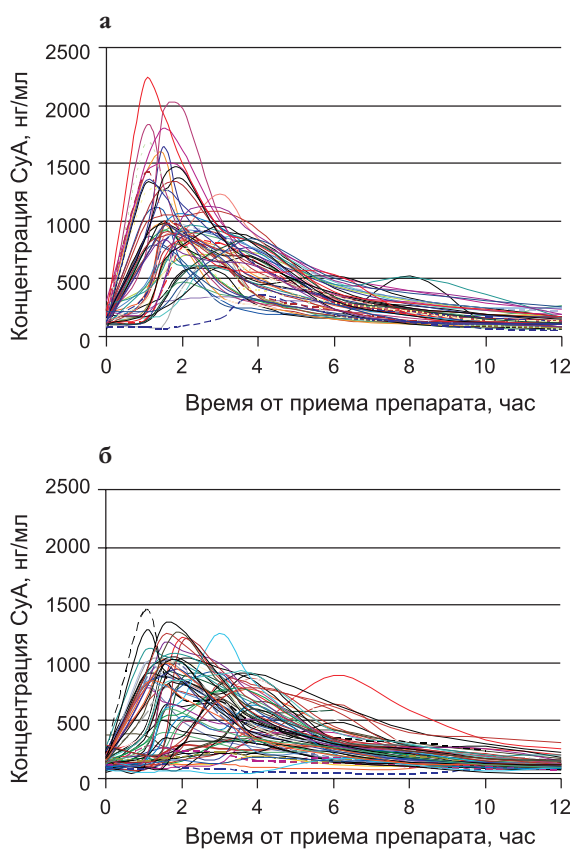


Рис. 1. Фармакокинетические кривые, полученные на фоне приема Сандиммуна Неорала (а) и препаратов-генериков (б) (n = 159)

Таблица 1

Основные фармакокинетические параметры на фоне приема Сандиммуна Неорала и препаратов-генериков

	C_0	C_{max}	AUC
Сандиммун Неорал (n = 71)	129 (109; 164)*	931 (787; 1156)	4292 (3676; 5385)
Генерики (n = 88)	135 (108; 172)	824 (487; 997)**	3984 (2761; 4839)**

Примечание. * – медиана и интерквартильный размах (здесь и далее в табл.); ** – $p < 0,001$ по сравнению с Сандиммуном Неоралом.

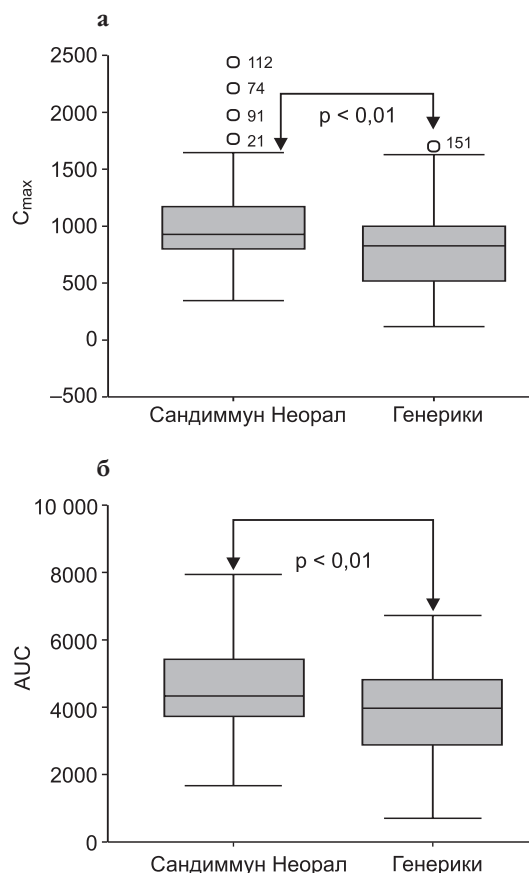


Рис. 2. Средние значения C_{max} (а) и AUC (б) на фоне приема Сандиммуна Неорала и препаратов-генериков (n = 152)

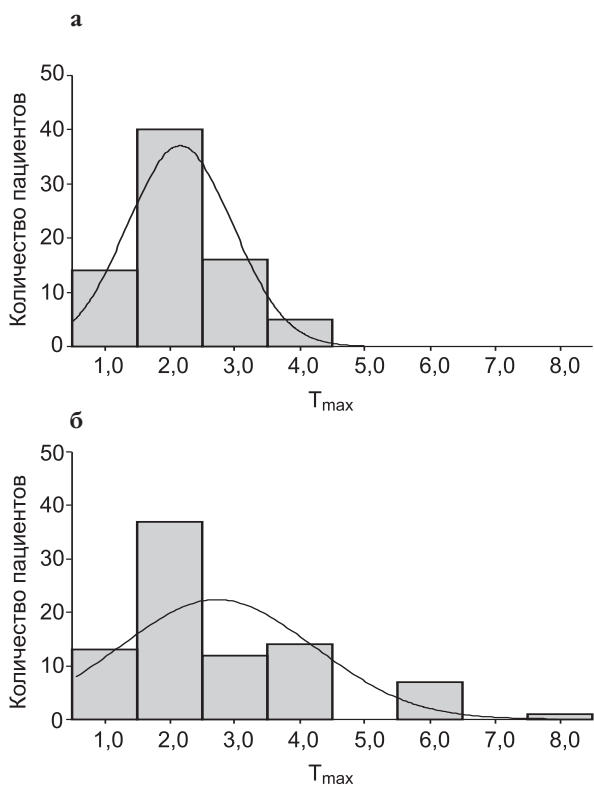


Рис. 3. Гистограмма распределения значений времени достижения пика концентрации циклоsporина в крови на фоне приема Сандиммуна Неорала (а) и препаратов-генериков (б)

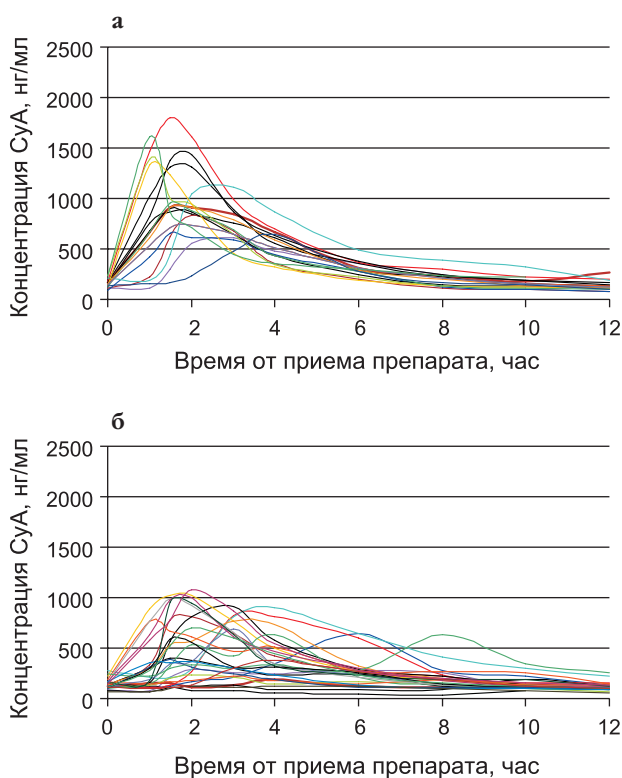


Рис. 4. Фармакокинетические кривые, полученные на фоне приема Сандиммуна Неорала (а) и препаратов-генериков (б) при конверсии препаратов циклоsporина в соотношении 1:1

Таблица 2

Основные фармакокинетические параметры на фоне приема Сандиммуна Неорала и Консупрена при конверсии препаратов циклоsporина в соотношении 1:1

	C_0	C_{max}	AUC
Сандиммун Неорал (n = 19)	128 (108; 163)	916 (630; 1112)	4183 (3494; 5296)
Консупрен (n = 19)	126 (85; 138)	537 (217; 686)*	3806 (2109; 4298)

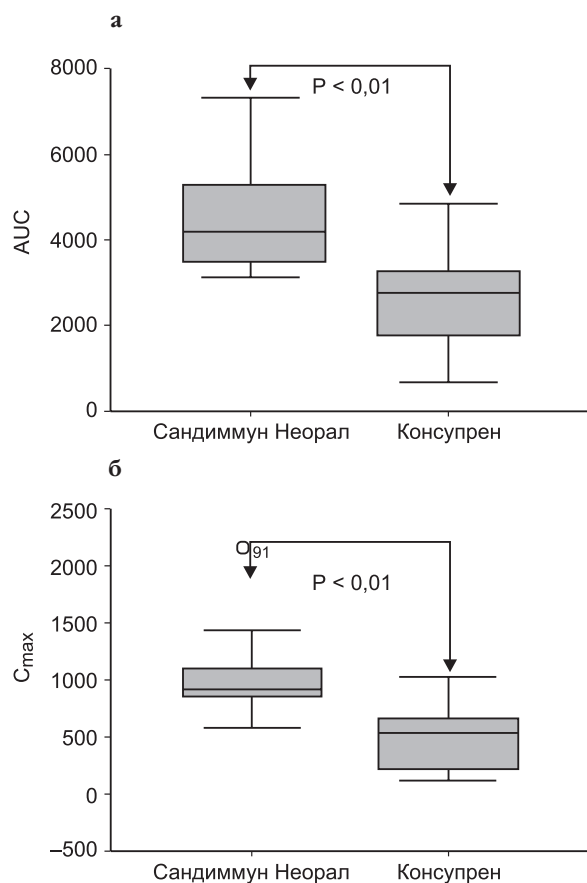


Рис. 5. Средние значения C_{max} (а) и AUC (б) на фоне приема Сандиммуна Неорала и Консупрена при конверсии препаратов циклоsporина в соотношении 1:1

отторжения развился у 7 человек из 19 (37% больных), тогда как при правильной форме кривой ($C_{max}/C_0 > 4$) даже при недостаточной экспозиции препарата частота кризов оказалась значимо более низкой (11%). При этом попытка повышения дозы СуА с целью ее коррекции у пациентов с «плоской» фармакокинетической кривой сопровождалась появлением признаков нейро-, гепато-, а в ряде случаев и нефротоксичности раньше, чем удавалось достичь оптимальных значений AUC.

У пациентов, получавших препараты-генерики, «плоская» фармакокинетическая кривая встречалась значимо чаще, чем у пациентов, принимавших оригинальный препарат циклоsporина (68 и 18% соответственно), что сопровождалось увеличением частоты кризов отторжения в этой группе пациентов.

В целом по данным 4-летнего наблюдения частота поздних кризов отторжения у пациентов, принимавших препараты-генерики, составила 10,6%, что оказалось значимо выше по сравнению с пациентами, получавшими Сандиммун Неорал (4,1%, $p = 0,048$) (рис. 6).

При исследовании влияния отдельных факторов на развитие поздних кризов отторжения в регрессионной модели Кокса выяснилось, что применение препаратов-генериков циклоспорина является независимым фактором риска развития этого осложнения ($p = 0,04$). Развитие же позднего криза отторжения в свою очередь является значимым фактором, влияющим на отдаленные результаты АТП.

Действительно, по результатам 4-летнего наблюдения выживаемость трансплантатов составила 84%, что оказалось статистически значимо ниже, чем у пациентов, получавших Сандиммун Неорал (92%, $p < 0,05$) (рис. 7).

Обсуждение результатов

Препараты-генерики циклоспорина широко ис-

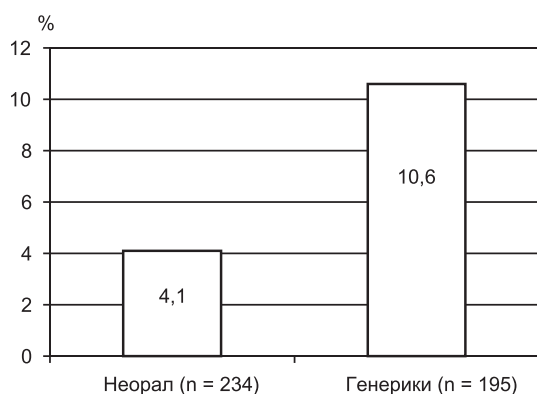


Рис. 6. Частота поздних кризов отторжения у пациентов, получавших Сандиммун Неорал и генерики циклоспорина

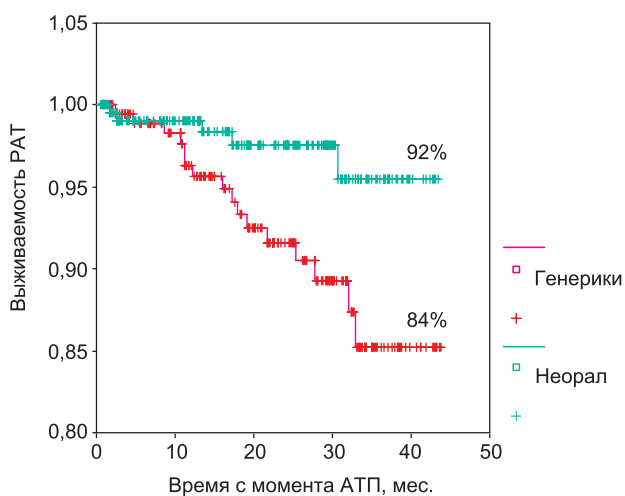


Рис. 7. Различия в выживаемости трансплантата у пациентов, получавших Сандиммун Неорал и генерики циклоспорина

пользуются в трансплантологии. Их применение в клинике возможно после проведения сравнительных фармакокинетических исследований на здоровых добровольцах, если более 90% фармакокинетических характеристик, полученных на фоне приема препарата-генерика, соответствует уровню 80–125% от таковых оригинального препарата [12]. Однако результаты таких исследований не могут быть в полной мере экстраполированы на пациентов после пересадки почки [6]. При этом проведение полноценных многоцентровых исследований невозможно, поскольку в разных странах используются различные препараты-генерики.

Тем не менее отдельные исследования, проведенные на различных препаратах, показали, что биодоступность генериков значимо ниже, чем оригинального препарата. Так, оказалось, что при приеме таких широко применяемых препаратов, как Генграф и Гексал, а также препарата Консупрен, наиболее часто использовавшегося в нашем исследовании, основные фармакокинетические параметры оказались ниже, чем на фоне приема оригинального препарата [9, 17, 20]. Эти цифры полностью согласуются с полученными нами данными.

Таким образом, можно сделать следующий вывод: Сандиммун Неорал и генерические препараты циклоспорина различаются биодоступностью, то есть степенью абсорбции и скоростью, с которой циклоспорин абсорбируется из их фармацевтической формы, становясь доступным в месте действия препарата.

Различия в биодоступности препаратов СуА связаны, прежде всего, с различиями в их лекарственной форме.

Поскольку СуА является высоколипофильным веществом, его всасывание зависит от целого ряда внешних факторов, таких, как состояние печени и ЖКТ, количество и свойства желчи, наличие пищи в ЖКТ и ряда других.

Было доказано, что лишь использование микроэмульсионной формы СуА позволяет нивелировать эти эффекты, делая всасывание препарата стабильным и предсказуемым [19].

При этом по данным, полученным при независимой экспертизе физико-химических характеристик препаратов СуА, проведенной в Брайтонском университете и на химическом факультете МГУ, препараты-генерики не соответствуют стандартным параметрам, установленным для микроэмульсии.

При пероральном же приеме немикроэмульсионной формы не только снижается всасывание, но и резко увеличивается его вариабельность: количество всосавшегося препарата может варьировать от 5 до 90% [19].

Как видно из полученных нами данных, фармакокинетические кривые при приеме генериков имеют не только меньшую амплитуду по сравнению с Неоралом (рис. 2, 5), но и в значительной степени различаются между собой как по высоте пиков, так и по времени их достижения (рис. 1, 4). При этом, если у пациентов, получавших Неорал, почти в 90% случаев максимальная концентрация достигалась в течение первых 2 часов и ни в одном случае не превышала 4 часов, то у пациентов, принимавших генерики, время достижения C_{max} колебалось в диапазоне от 1 до 8 часов (рис. 3).

Помимо этого, наше исследование продемонстрировало, что форма фармакокинетической кривой, и в

особенности наличие и высота пика концентрации, имеет самостоятельное значение для поддержания функции трансплантированной почки. Даже в условиях недостаточной экспозиции препарата в крови частота кризов отторжения у пациентов с правильной формой кривой не превышала 11%, тогда как в случаях так называемой «плоской» формы кривой она составила 37%. При этом «плоская» кривая значительно чаще наблюдалась у пациентов, получающих препараты-генерики (в большинстве случаев Консупрен), по сравнению с пациентами, принимающими оригинальный препарат СуА (68 и 18% соответственно).

Таким образом, применение препаратов-генериков, не являющихся микроэмульсией, приводит к значительному увеличению интериндивидуальной вариабельности фармакокинетики циклоsporина, что не позволяет прогнозировать экспозицию препарата даже при адекватном его дозировании.

Другим важнейшим следствием применения немикроэмульсионной формы СуА является значительная интраиндивидуальная вариабельность фармакокинетики этих препаратов. Как уже было сказано выше, всасывание немикроэмульсионной формы СуА зависит от целого ряда факторов, которые могут в большой степени различаться не только у разных больных, но и у одного и того же пациента в зависимости от приема пищи и состояния ЖКТ. Это было убедительно доказано Каганом еще в 1995 г. [11].

При этом в работах Кагана было показано, что высокая вариабельность фармакокинетики небезразлична для судьбы трансплантата. В частности, хроническое отторжение трансплантата развивалось достоверно чаще у пациентов с высокой интраиндивидуальной вариабельностью: если у пациентов с низкой вариабельностью его частота не превышала 25%, то при высокой вариабельности она была более 40% [13].

Таким образом, генерические препараты циклоsporина не могут в достаточной степени обеспечить адекватную ИСТ как за счет меньшей по сравнению с оригинальным препаратом биодоступности, так и за счет большей интер- и интраиндивидуальной вариабельности. Результатом действия этих факторов можно считать увеличение частоты острого отторжения [9], а также снижение отдаленной выживаемости у пациентов, получающих препараты-генерики. Так, по данным Collaborative Transplant Study (CTS), однолетняя выживаемость трансплантатов на фоне приема препаратов-генериков составила 78 vs 88%, при этом значимые различия сохранялись на протяжении последующих 4 лет наблюдения [7]. Полученные в нашем исследовании данные полностью согласуются с приведенными выше результатами CTS.

Таким образом, данные нашего исследования продемонстрировали значительные различия между препаратами-генериками и Сандиммуном Неоралом как по важнейшим фармакокинетическим параметрам (C_{\max} , T_{\max} , AUC), так и по клинической эффективности. При конверсии препаратов циклоsporина необходимо проведение полного либо укороченного фармакокинетического исследования для подбора адекватной дозы препарата.

Литература

1. Данович Г.М. Руководство по трансплантации почки. Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. 2005.
2. Столяревич Е.С., Суханов А.В., Багдасарян А.Р., Томили娜 Н.А. К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами циклоsporина в поздние сроки после аллотрансплантации почки. Нефрология и диализ 2004; 6; 2: 145–154.
3. Суханов А.В., Столяревич Е.С., Котенко О.Н., Федорова Н.Д., Томили娜 Н.А. и соавт. Хроническая нефротоксичность циклоsporина А: функционально-морфологическая характеристика и клинические проявления в поздние сроки после трансплантации почки. Нефрология и диализ 2004; 6; 2: 170–177.
4. Трансплантология: Руководство. Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995.
5. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томили娜 Н.А. и соавт. Трансплантация почки. В кн.: Нефрология: Руководство. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000.
6. Cattaneo D., Perico N., Remuzzi G. Generic cyclosporine formulation: more open questions than answers. Transplant International 2005; 18: 371–378.
7. CTS Collaborative study. Newsletter 1: 2001. www.ctstransplant.org.
8. Gaspari F., Anedda M.F., Signorini O. et al. Prediction of cyclosporine area under the curve using a three-point sampling strategy after Neoral administration. J Am Soc Nephrol 1997; 8 (4): 647–652.
9. Johnston A., Belitsky P., Frei U. et al. Potential clinical implication of substitution of generic cyclosporine formulations for cyclosporine (Neoral) in transplant recipients. European Journal of clinical pharmacology; 60 (6): 389–395.
10. Kaban B.D., Ponticelli C. Principles and practice of Renal Transplantation. 2001.
11. Kaban B.D., Welsh M., Rutzyk I.P. Challenges in Cyclosporine therapy: The role of therapeutic monitoring by area under the curve monitoring. Ther Drug Monit 1995; 17: 621–624.
12. Kaban B.D. Consideration concerning generic formulation of immunosuppressive drugs. Transplant Proc 1999; 31: 1635.
13. Kaban B.D., Welsh M., Urbauer D.L. Low Intraindividual Variability of Cyclosporin A Exposure Reduces Chronic Rejection Incidence and Health Care Costs. Am Soc Nephrol 2000; 11: 1122–1131.
14. Mabalati K., Belitsky P., Sketris I. et al. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. Transplantation 1999; 68; 1: 55–62.
15. Mabalati K., Belitsky P., West K. et al. Approaching the therapeutic window for Cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 828–833.
16. Mabalati K., Kaban B.D. Pharmacological surrogates of allograft outcome. Ann Transplant 2000; 5; 2: 14–23.
17. Masri M.A., Barbari A., Stephan A. Pharmacokinetics in stable renal transplant patients: effect of formulation sandimmun versus consupren versus neoral. Transplant Proc 1996; 28: 1318–1320.
18. Mibatsch M.J., Morozumi K., Strom E.H., Ryffel B., Gudat T., Theil G. Renal transplant morphology after long-term therapy with cyclosporine. Transplant Proc 1995; 27: 39.
19. Noble S., Markham A. Cyclosporin: a review of its pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of microemulsion-based formulation (Neoral). Drugs 1995; 50: 924–941.
20. Pollard S., Nashan B., Johnston A. A Pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of Cyclosporin A. Clinical Therapeutics 2003; 25; 6: 1654–1664.
21. Racusen L.C., Solez K., Colvin R.B., Bonsib S.M. et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999; 55 (2): 713–723.