

Роль микофенолатов в иммуносупрессивной терапии: вопросы эффективности и переносимости

(Обзор литературы)

Я.Г. Мойсюк

ГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов, г. Москва

Role of mycophenolates in immunosuppressive therapy: issues of efficacy and tolerability

Y. Moysyuk

Ключевые слова: мофетил микофенолат, натрия микофенолат, покрытый кишечнорастворимой оболочкой, myfortic®, микофеноловая кислота, иммуносупрессия, эффективность, переносимость.

Применение микофеноловой кислоты (МФК) в виде мофетил микофенолата (ММФ) позволило добиться значительных результатов в снижении уровня острых отторжений у реципиентов почки и увеличении долгосрочной выживаемости трансплантата. Однако развитие побочных эффектов, особенно со стороны ЖКТ, часто требует снижения дозы, временного прекращения терапии или полной ее отмены, что может значительно снижать эффективность терапии ММФ. Желудочно-кишечные расстройства отмечаются почти у одной трети пациентов. Появление побочных эффектов со стороны ЖКТ приводит к достоверному снижению уровня 4-летней выживаемости трансплантата, особенно при отмене ММФ (до 70,2%). Myfortic® – улучшенная лекарственная форма микофеноловой кислоты в виде натриевой соли, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, созданная с целью снижения токсического воздействия МФК на верхние отделы ЖКТ. У *de novo* реципиентов почки и пациентов, находящихся на поддерживающей терапии ММФ, myfortic® продемонстрировал терапевтическую эквивалентность с ММФ, сравнимый профиль безопасности и тенденцию к лучшей переносимости со стороны ЖКТ, позволяющую сохранять необходимую дозу препарата.

Mycophenolate mofetil (MMF), a MPA prodrug, has been shown to be an effective immunosuppressant in transplant therapy. Clinical trials in renal transplant recipients have demonstrated that MMF therapy can reduce the incidence of acute rejection episodes and improve graft survival. However MMF optimal therapy may be limited by associated side effects, in particular gastrointestinal (GI) toxicity, which may occur in 1/3 of patients. Dose changes due to GI side effects may lead to sub-therapeutic dosing and impaired clinical outcomes. GI complications were found to have detrimental effects on long-term graft survival: four-year graft survival was reduced to 70,2% in those patients with GI complications who discontinued MMF therapy. A new formulation delivering MPA – enteric-coated mycophenolate sodium (myfortic®) – has been developed to improve MPA-related upper GI adverse events. Myfortic® has demonstrated a comparable efficacy and safety profile to MMF in *de novo* and maintenance patients as well as the trend to lower incidence of dose changes due to GI adverse events.

На сегодняшний день трансплантация органов остается одной из самых передовых областей медицины, а проведение длительной иммуносупрессивной терапии является непременным условием успеха выживаемости трансплантата [13]. Несмотря на постоянное появление новых иммуносупрессивных препаратов, поддержание баланса между уровнем иммуносупрессии, необходимым для предотвращения отторжения трансплантата и увеличения долгосрочной выживаемости, и частотой развития побочных эффектов остается первостепенной задачей.

За последние 30 лет были получены значительные достижения в разработке подходов к иммуносупрессивной терапии. Циклоспорин А – базисный препарат,

входящий в состав многих иммуносупрессивных режимов, и его комбинация с ингибитором инозиннофосфатдегидрогеназы, микофеноловой кислотой (МФК), применяемой в виде мофетил микофенолата (ММФ) (CellCept, Roch AG), позволила добиться значительных результатов. Снижение частоты отторжений при применении ММФ было продемонстрировано в целом ряде крупных исследований, проведенных у реципиентов почки [9, 20, 22]. Так было показано, что ММФ значительно увеличивает годовичную выживаемость почечного трансплантата по сравнению с азатиоприном ($p < 0,001$) [21].

В комбинации с ЦСА и кортикостероидами ММФ почти на 50% снижает частоту подтвержденного

Адрес для переписки: г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. ГУ НИИТиИО МЗ СР РФ

Телефон: 196-87-92

E-mail: kidneytans@mail.ru

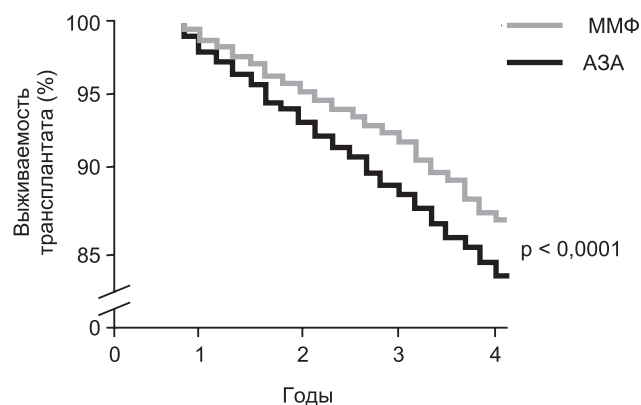


Рис. 1. ММФ увеличивает долгосрочную выживаемость почечного трансплантата [16]

биопсией острого отторжения (ПБОУ) по сравнению с азатиоприном [20, 22]. Кроме того, применение ММФ при трансплантации почки приводит к достоверному значительному снижению частоты потери трансплантата в поздние сроки по сравнению с азатиоприном ($p < 0,0001$) (рис. 1) [16].

Таким образом, ММФ является важным звеном иммуносупрессивной терапии, поскольку способствует снижению уровня острого отторжения и увеличению выживаемости трансплантата по сравнению с азатиоприном. Однако эффективность ММФ может снижаться из-за побочных эффектов, таких, как гематологические изменения [9, 20, 22], лимфопролиферативные заболевания [20, 22], повышенный риск оппортунистических инфекций (особенно ЦМВ, герпес) и желудочно-кишечные расстройства (такие, как тошнота, рвота, диарея, гастрит и др.) [9, 17, 20, 22]. Развитие побочных эффектов часто требует снижения дозы, временного прекращения терапии или полной ее отмены, что может значительно снижать эффективность ММФ [17].

Зависимость частоты острого отторжения от изменения дозы ММФ

В ретроспективном исследовании на группе реципиентов почки, получавших ММФ, было показано,



Рис. 2. Корреляция между частотой изменения дозы ММФ и числом острых отторжений и снижением выживаемости трансплантата [17]

что у 70,3% пациентов в течение 1 года после трансплантации возникла необходимость как минимум в однократном изменении дозы ММФ [17]. Из них 74,6% проводилось снижение начальной дозы, а 20,1% пациентов препарат отменялся. Причинами снижения дозы явились изменения со стороны крови (37%), сопутствующие инфекции (29%), побочные эффекты со стороны ЖКТ (21%) и другие причины (11%). Частота острого отторжения у пациентов, нуждающихся в снижении начальной дозы в течение первого года после трансплантации, оказалась почти в шесть раз выше, чем у пациентов, которым не потребовалось снижение дозы ММФ (23,3% по сравнению с 3,7%; $p < 0,0001$) (рис. 2) [17].

Более того, раннее снижение дозы (в течение первых 30 дней после трансплантации) приводит к значительному увеличению частоты острых отторжений (34,4%). Через 3 года после трансплантации частота потери трансплантата в группе пациентов, у которых возникла необходимость в снижении дозы, оказалась в два раза выше, чем у пациентов без снижения дозы (23,7% по сравнению с 11,7%; $p = 0,003$) (рис. 2) [17].

Эти данные были подтверждены в другом ретроспективном исследовании, в котором у 59% пациентов возникла необходимость, по меньшей мере, в однократном снижении начальной дозы ММФ вследствие развития различных побочных эффектов, а именно: лейкопении (55,1%), желудочно-кишечных расстройств (22,2%), инфекций (7,4%), злокачественных новообразований (1,1%) и неизвестных причин (14,2%) [15]. Большинство эпизодов снижения дозы ММФ (58,0%) и острого отторжения (77,4%) пришлось на первые 3 месяца после трансплантации. Снижение дозы ММФ сопровождалось повышением риска отторжения: на 4% за каждую неделю применения ММФ в сниженных дозах (< 2000 мг/сут; $p = 0,02$) [15]. Таким образом, применение терапии ММФ в дозе ниже терапевтической является важным прогностическим фактором острого отторжения почечного трансплантата.

Влияние побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта на выживаемость трансплантата

Побочные эффекты со стороны ЖКТ (ЖКПЭ) оказывают влияние на срок жизни трансплантата. В ретроспективном анализе, проведенном на группе реципиентов трупной почки, получавших после трансплантации ММФ и имевших функционирующий трансплантат в течение 1 года после трансплантации, было показано, что желудочно-кишечные расстройства отмечались почти у одной трети пациентов в течение 1 года после трансплантации [12]. Было также показано, что при развитии ЖКПЭ риск отмены ММФ достоверно повышается; так терапия ММФ была прекращена у 21,3% пациентов с ЖКПЭ по сравнению с 16,0% пациентов без ЖКПЭ ($p < 0,001$) [12]. Появление ЖКПЭ даже приводило к достоверному снижению уровня 4-летней выживаемости трансплантата, особенно при отмене ММФ (70,2%; $p < 0,0001$). Более того, при продолжении терапии ММФ, ЖКПЭ приводили к снижению уровня выживаемости трансплантата до 83% ($p = 0,001$).

Влияние побочных эффектов со стороны ЖКТ на результаты трансплантации

В данных исследованиях было продемонстрировано, что значительное количество пациентов, получающих ММФ, имеют высокий риск развития недостаточности функции трансплантата вследствие снижения дозы ММФ, временного прекращения или полной отмены терапии по причине развития побочных эффектов со стороны ЖКТ [12, 15, 17]. ЖКПЭ и отмена терапии ММФ также заметно увеличивают стоимость терапии [10, 12]. Клиницистам следует помнить об увеличении риска отторжения при снижении дозы ММФ или отмены терапии, особенно в первый год после трансплантации.

Таким образом, одним из важных вопросов ведения больных после трансплантации является минимизация числа эпизодов изменения дозы препаратов микрофеноловой кислоты для снижения частоты и тяжести МФК-ассоциированных побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ.

Рациональность создания кишечнорастворимых лекарственных форм

Одним из успешных способов снижения частоты развития ЖКПЭ и защиты действующего вещества от инактивации желудочным соком является применение кишечнорастворимой оболочки. Так создание кишечнорастворимых форм некоторых стероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), например аспирина [7, 14], индометацина [2], напроксена [5] и др., статистически достоверно снизило число гастроинтестинальных осложнений. В частности, кишечнорастворимая форма аспирина снизила частоту острых повреждений слизистой оболочки желудка до уровня плацебо [6]. Напроксен снизил частоту преждевременной отмены терапии вследствие жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ на 39% [5]. Пироксикам снизил частоту повреждений слизистой оболочки желудка на 40% [1].

Кишечно-растворимая оболочка препятствует высвобождению действующего вещества в желудке [11], обеспечивая высвобождение и всасывание препарата в тонком кишечнике. Таким образом, было высказано предположение, что кишечнорастворимая оболочка может способствовать лучшей переносимости микрофенолатов со стороны ЖКТ благодаря задержке высвобождения действующей субстанции до тех пор, пока препарат не достигнет тонкой кишки.

myfortic[®] – шаг вперед в терапии микрофенолатами

Базируясь на гипотезе об идентичности механизма развития токсичности со стороны верхних отделов ЖКТ при применении НПВП и МФК, была создана улучшенная лекарственная форма микрофеноловой кислоты в виде натриевой соли, покрытая кишечнорастворимой оболочкой (*myfortic*[®], «Новартис Фарма», Швейцария). В ближайшее время *myfortic*[®] появится в России. Этот препарат был создан с целью снижения токсического воздействия МФК на верхние отделы ЖКТ путем

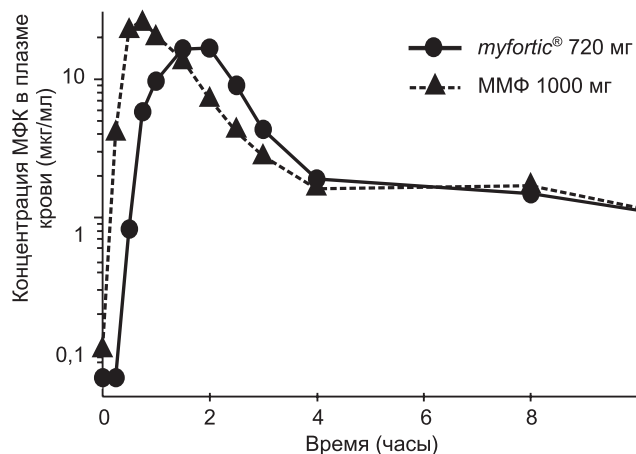


Рис. 3. Кривые время–концентрация МФК для *myfortic*[®] и ММФ, демонстрирующие увеличение T_{max} в группе *myfortic*[®], обусловленное наличием кишечнорастворимой оболочки [8, 19]

задержки высвобождения МФК, но сохранения мощной эффективной МФК-иммуносупрессии. Таким образом, *myfortic*[®] может уменьшать выраженность МФК-ассоциированных ЖКПЭ, что потенциально ведет к снижению необходимости изменений дозы препарата.

В отличие от ММФ *myfortic*[®] не имеет 2-морфолиноэтиловой эфирной группы, обладающей значительным молекулярным весом, и 720 мг *myfortic*[®] содержат такое же количество МФК, как 1000 мг ММФ [4]. В рандомизированном перекрестном исследовании было показано, что прием 720 мг *myfortic*[®] позволяет получить такую же экспозицию МФК, как и прием 1000 мг ММФ [8, 19].

При приеме *myfortic*[®] не происходит высвобождения МФК в желудке. МФК высвобождается и всасывается в тонком кишечнике, что доказывает увеличение времени достижения C_{max} (T_{max}) (рис. 3) [8, 19].

В проведенных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях III фазы с включением *de novo* пациентов после трансплантации почки и пациентов, переведенных с терапии ММФ, *myfortic*[®] продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность, эквивалентную эффективности ММФ [3, 18]. Кроме того, переносимость и безопасность оказались сравнимы в обеих исследуемых группах как в отношении гематологических изменений, частоты встречаемости ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни, так и в отношении побочных эффектов со стороны ЖКТ [18]. Однако потребность в снижении дозы, перерывах или отмене терапии из-за ЖКПЭ оказалась на 23% ниже в группе *myfortic*[®], а также была отмечена меньшая выраженность нежелательных явлений со стороны ЖКТ, что может свидетельствовать о лучшей переносимости *myfortic*[®] со стороны ЖКТ [3, 18]. Кроме того, в одном из исследований было отмечено, что частота развития серьезных инфекций была в два раза ниже в группе *myfortic*[®] по сравнению с группой ММФ [3].

Заключение

ММФ – эффективный иммуносупрессант для профилактики отторжения почечного трансплантата, увеличивающий его долгосрочную выживаемость. В

то же время эффективность ММФ может компрометироваться развитием побочных эффектов, диктующих необходимость снижения дозы, временного прекращения или отмены терапии. В течение первого года терапии у 70,3% пациентов возникла необходимость изменения дозы. В 21% случаев снижение дозы было связано с развитием побочных эффектов со стороны ЖКТ. Изменение дозы ММФ в течение 1 года после трансплантации приводит к шестикратному увеличению частоты острого отторжения. Раннее снижение дозы (в течение первых 30 дней после трансплантации) приводит к значительному увеличению частоты острых отторжений (34,4%). При использовании ММФ в дозах ниже терапевтической риск развития острого отторжения повышается на 4% в неделю [15]. Побочные эффекты со стороны ЖКТ и изменения дозы ММФ приводят к снижению уровня долгосрочной выживаемости трансплантата [12]. *Myfortic*[®] («Новартис Фарма», Швейцария) – это покрытая кишечнорастворимой оболочкой форма микофеноловой кислоты в виде микофенолата натрия, созданная с целью снижения побочного действия МФК на верхние отделы желудочно-кишечного тракта. У *de novo* реципиентов почки и пациентов, находящихся на поддерживающей терапии ММФ, *myfortic*[®] продемонстрировал терапевтическую эквивалентность с ММФ, сравнимый профиль безопасности и более редкую потребность изменения дозы в связи с побочными эффектами со стороны ЖКТ. Пациенты после трансплантации почки, получающие терапию ММФ, могут быть без риска переведены на терапию *myfortic*[®]. В этой связи *myfortic*[®] может рассматриваться как препарат выбора для пациентов с трансплантированной почкой, получающих ММФ, с плохой переносимостью терапии со стороны ЖКТ и частой необходимостью пересмотра дозы, а также для *de novo* реципиентов почки с целью профилактики острого отторжения аллотрансплантата.

Литература

1. *Aabakken L.* et al. Gastrointestinal lesions associated with two different piroxicam formulations. An endoscopic comparison *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 1049–1054.
2. *Bechgaard H., Brodie R.R., Chasseaud L.F.* et al. Bioavailability of indomethacin from two multiple-units controlled-release formulations. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 21: 511–515.
3. *Budde K., Curtis J., Knoll G.* et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant* 2004; 4: 237–243.
4. *Budde K., Glander P., Braun K.* et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate in stable renal allograft recipients. *Transplantation* 2004; 78 (2; Suppl. 1): 459–460.
5. *Caldwell J.R., Roth S.H.*, the Naproxen EC Study Group. A double blind study comparing the efficacy and safety of enteric coated naproxen to naproxen in the management of NSAID intolerant patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 689–695.
6. *Cole A.T.* et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 187–193.
7. *Dammann H.G., Burkhardt F., Wolf N.* Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1109–1114.
8. *ERLW152.* Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, *myfortic*[®]) delivers bioequivalent MPA exposure compared to mycophenolate mofetil. Data on file. Novartis Pharma AG/Novartis Pharmaceuticals Corporation 2004.
9. *European Mycophenolate Mofetil Study Group.* Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321–1325.
10. *Ferguson R.M., Porterfield-Baxa J., Tierce J.C.* et al. The cost of mycophenolate mofetil-related (MMF) gastrointestinal adverse events and impact of MMF dose-reductions/discontinuations on acute rejection in transplanted patients. Presented at the European Society for Organ Transplantation, Venice, Italy: 20–24 September 2003; Abstract 707.
11. *Haeblerlin B., Mak C.P., Meinzer A., Vonderscher J.* Enteric-coated pharmaceutical compositions. US Patent 6,172,107, filed 22 December 22 1999.
12. *Hardinger K.L., Brennan D.C., Lowell J.* et al. Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transplant Int* 2004 (in press).
13. *Haribaran S., Johnson C.P., Bresnahan B.A.* et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605–612.
14. *Hautborne A.B., Mabida Y.R., Cole A.T.* et al. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 77–83.
15. *Knoll G.A., MacDonald I., Khan A.* et al. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2381–2386.
16. *Ojo A.O., Meier-Kriesche H.-U., Hanson J.A.* et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; 69: 2405–2409.
17. *Pelletier R.P., Akin B., Henry M.L.* et al. The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 200–205.
18. *Salvadori M., Holzer H., De Mattos A.* et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in *de novo* renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4: 231–236.
19. *Schmouder R., Arns W., Merkel F.* et al. Pharmacokinetics of ER-L080A: a new enteric coated formulation of mycophenolic acid-sodium. *Transplantation* 1993; 67 (7): S203.
20. *Sollinger H.W.* for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225–232.
21. *Takemoto S.K.* Maintenance immunosuppression. Cecka J.M. and Terasaki P.I. (eds). In: 16th Annual Volume Clinical Transplantations, UCLA Immunogenetics Center, USA: 2000: 481–495. Available at <http://www.pathnet.medsch.ucla.edu/education/index.htm>
22. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection on cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1029–1037.