

come of BK-virus nephropathy in Japanese renal transplant patients: analysis in protocol and episode biopsies. *Clinical Transplantation* 2005; 19 (1): 97–101.

11. *Randhawa P.S., Finkelstein S., Scantlebury V., Shapiro R., Vivas C., Jordan M., Picken M.M., Demetris A.J.* Human polyomavirus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67 (1): 103–109.

12. *Steininger C., Kundi M., Kletzmayr J., Aberle S.W., Popow-Kraupp T.* Antibody maturation and viremia after primary cytomegalovirus infection, in immunocompetent patients and kidney-transplant patients. *Journal Infectious Disease* 2004; 190 (11): 1908–1912.

13. *Stolt A., Sasnauskas K., Koskela P., Lehtinen M., Dillner J.* Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *Journal of General Virology* 2003; 84: 1499–1504.

14. *Wali R.K., Drachenberg C., Hirsch H.H., Papadimitriou J., Nabar A., Mabanlal V., Brisco M.A., Bartlett S.T., Weir M.R., Ramos E.* BK-virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2004; 78 (7): 1069–1073.

15. *Wen M.C., Wang C.L., Wang M., Cheng C.H., Wu M.J., Chen C.H., Shu K.H., Chang D.* Association of JC-virus with tubulointerstitial nephritis in a renal allograft recipient. *Journal of Medical Virology* 2004; 72 (4): 675–678.

Переносимость препаратов микофеноловой кислоты у пациентов с гастроинтестинальными побочными эффектами на поздних сроках после аллотрансплантации почки

Е.С. Столяревич, Р.Н. Ведерникова, Н.А. Томилина
ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава»,
г. Москва

Tolerance to maintenance therapy with MMF drugs in patients after kidney transplantation with gastrointestinal adverse effects

E.S. Stoliarevich, R.N. Vedernikova, N.A. Tomilina

Ключевые слова: трансплантация почки, иммунодепрессивная терапия, микофенолаты, гастроинтестинальные побочные эффекты.

Гастроинтестинальные побочные явления – частые осложнения терапии препаратами микофеноловой кислоты, что препятствует достижению максимального иммунодепрессивного эффекта. Целью настоящего исследования было оценить выраженность гастроинтестинальных побочных явлений и связанного с ними качества жизни у реципиентов трупной почки после перевода их с поддерживающей терапии микофенолата мофетиллом (ММФ) на майфортик в эквивалентной дозе. С этой целью было выполнено проспективное исследование у 30 пациентов на поздних сроках после АТП, получавших поддерживающую ИСТ преднизолоном, ММФ и циклоспорином. Переносимость препаратов, так же как и связанное с ней качество жизни, оценивались при помощи соответствующих опросников. Помимо этого оценивалась динамика желудочно-кишечных симптомов и динамика качества жизни после конверсии с ММФ на майфортик.

При анализе динамики выраженности желудочно-кишечных побочных эффектов было выявлено статистически значимое улучшение по всем подшкалам: абдоминальная боль ($-1,38$; $p < 0,001$), рефлюкс ($-1,06$; $p = 0,00005$), диарея ($-1,8$; $p = 0,00026$), диспепсия ($-1,0$; $p < 0,000001$), кроме параметров в подшкале «Запор» ($0,36$; $p = 0,3$). Сравнение параметров шкалы влияния выраженности гастроинтестинальных симптомов на качество жизни в течение исследования по общему количеству баллов показало статистически значимый рост – с $82,3 \pm 17,5$ балла (1 неделя наблюдения) до $108,6 \pm 15,5$ балла при $p = 0,00013$ (12 недель наблюдения). В целом 63% пациентов отметили улучшение как желудочно-кишечных симптомов, так и качества жизни после конверсии с ММФ на майфортик. Таким образом, перевод реципиентов трупной почки, находящихся на поддерживающей ИСТ, с ММФ на майфортик привел к значимому уменьшению выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов и улучшению качества жизни пациентов после АТП.

Телефон: 8 (499) 196-19-73
 E-mail: Stolyarevich@yandex.ru

The aim of the study was to evaluate the severity of gastrointestinal adverse effects (GAE) and GAE-related quality of life in stable kidney transplant recipients following their conversion from MMF therapy to enteric-coated micophenolate sodium – Myfortic (EC-MPS) administered at an equimolar dose.

The prospective study of 30 kidney graft recipients in maintenance immunosuppressive therapy with MMF, cyclosporine and prednisone was performed. All patients completed the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS; higher score indicates increased severity) and Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI; higher score indicates better GI-specific health-related QoL). Apart from these, long-time changes in gastrointestinal symptoms and in quality of life following the MMF-to-EC-MPS conversion were evaluated with respective questionnaire at Visits 2 and 3. Before conversion, 93% of patients studied had gastrointestinal disturbances. Analyses of gastrointestinal symptoms intensity changes (GSRS) revealed statistically significant improvements on all subscales: abdominal pain (-1,38; $p < 0,001$), reflux (-1,06; $p = 0,00005$), diarrhea (-1,8; $p = 0,00026$), and dyspepsia (-1,0; $p < 0,000001$). The GAE-related quality of life also improved significantly: from $82,3 \pm 17,5$ points (at week 1 of observation) to $108,6 \pm 15,5$ points at 12 weeks ($p = 0,00013$). By the end of this study, 63% of patients appraised an improvement in their condition as stable and significant. So the conversion of kidney graft recipients from MMF to EC-MPS resulted in a significant reduction of severity of GAE and in better quality of life.

Использование препаратов микофеноловой кислоты в составе иммуносупрессивной терапии привело к значительному улучшению как ближайших, так и отдаленных результатов трансплантации почки [10, 11, 15]. Однако эффективность этих препаратов может снижаться из-за побочных эффектов, таких, как гематологические изменения, оппортунистические инфекции и желудочно-кишечные расстройства [12]. Частота последних, по данным различных авторов, составляет до 45,5–49,7% [4, 16], при этом гастроинтестинальные побочные эффекты почти в 39% случаев ведут к необходимости снижения дозы, а в 21,3% – к отмене препарата (Tierce J.C., Hardinger K.L.) [7, 16]. С другой стороны, снижение дозы ММФ ниже 2,0 г/сут является значимым предиктором острого отторжения трансплантированной почки. Так, по данным G.A. Knoll с соавт., риск острого отторжения возрастает на 4% на каждые 7 дней недозировки препарата [9]. Другое крупное исследование, выполненное у 3675 реципиентов почечного аллотрансплантата, имевших ГИПЭ, показало, что при отмене терапии ММФ относительный риск потери трансплантата составил 2,72, а при снижении дозы ММФ на 50% и более – 2,36 [3].

Более того, даже в случаях продолжения терапии ММФ в полной дозе у пациентов с гастроинтестинальными побочными эффектами риск потери РАТ у них значимо возрастает по сравнению с пациентами без осложнений, достигая к 4 годам 17% против 12,9% ($p < 0,01$) [7]. Таким образом, гастроинтестинальные побочные эффекты являются частым осложнением терапии ММФ и их развитие препятствует достижению максимального иммунодепрессивного эффекта препарата. При этом гастроинтестинальные побочные эффекты ММФ, в отличие от иммуносупрессивного действия препарата, зависят от дозы, но не от концентрации МФК в крови и обусловлены непосредственным энерго-цитотоксическим эффектом препарата [4, 6, 17].

С целью усовершенствовать форму доставки активного действующего вещества (МФК) в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, была разработана новая форма препарата – КР-МФН (ЕС-MPS) (майфортик). Принципиальное отличие майфортика от ММФ – высвобождение МФК в тонком кишечнике, что позволяет не только защитить верхние отделы ЖКТ от повреждающего действия МФК, но и уменьшить выраженность ее воздействия на слизистую ЖКТ в целом за счет значительного увеличения площади всасывания препарата.

Проведенные крупные многоцентровые рандомизированные исследования продемонстрировали терапевтическую эквивалентность обоих препаратов МФК как у пациентов *de novo*, так и у получающих поддерживающую иммуносупрессивную терапию. При этом частота побочных эффектов, в том числе и со стороны ЖКТ, также оказалась сопоставимой [1, 2, 14]. Однако потребность в снижении дозы, перерывах или отмене терапии из-за гастроинтестинальных побочных эффектов оказалась на 4,5% ниже в группе майфортика (15,0% по сравнению с 19,5%, $p = NS$), а также была отмечена меньшая их выраженность, что может свидетельствовать о лучшей переносимости майфортика со стороны ЖКТ [13]. Для более тонкой оценки выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов было предложено использовать специальные разработанные опросники, позволяющие оценить как непосредственно тяжесть гастроинтестинальных побочных эффектов, так и влияние этих побочных эффектов на качество жизни пациентов после АТП. С этой целью было проведено многоцентровое проспективное исследование PROGIS, в ходе которого 177 пациентов после АТП, имевших жалобы со стороны ЖКТ, были переведены с терапии ММФ на терапию майфортиком в эквивалентной дозе [5]. Пациенты заполняли опросники до конверсии, а также во время 2-го и 3-го визитов (через 6 и 12 недель после конверсии соответственно). Помимо этого во время 2-го и 3-го визитов при помощи соответствующих анкет также оценивалась динамика желудочно-кишечных симптомов и динамика качества жизни в целом. В ходе исследования выяснилось, что у пациентов, имевших гастроинтестинальные побочные эффекты, после перевода их с терапии ММФ на эквивалентную дозу майфортика отмечалось значимое уменьшение выраженности побочных эффектов в отношении всех наиболее часто встречающихся желудочно-кишечных симптомов, включая рефлюкс, диарею, боли в животе и диспепсию. В целом 66,1% пациентов отметили значительное уменьшение выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов и 51,4% пациентов – улучшение качества жизни [5].

Целью проведения настоящего исследования являлось оценить выраженность гастроинтестинальных побочных эффектов и связанного с ними качества жизни у реципиентов трупной почки после перевода их с поддерживающей терапии ММФ на майфортик в эквивалентной дозе.

Материал и методы

С целью оценки выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов и связанного с ними качества жизни выполнено проспективное исследование у 30 пациентов на поздних сроках после АТП (более 6 месяцев), получавших поддерживающую ИСТ преднизолоном, ММФ и циклоспорином. Согласно протоколу пациенты были переведены с поддерживающей терапии ММФ на майфортрик в эквивалентной дозе. Все пациенты заполняли анкеты 1, 2, 3 и 4 до конверсии, а также через 6 и 12 недель после конверсии с ММФ на майфортрик.

До перевода 93% от всей популяции пациентов, вошедших в исследование, имели проблемы со стороны ЖКТ. В течение исследования майфортрик был отменен у 4 из 30 (13%) пациентов. Во всех случаях отмена произошла из-за выраженной диареи.

В течение наблюдения не было зафиксировано ни одного случая потери трансплантата. Также за время исследования не отмечалось возникновения либо прогрессирования дисфункции трансплантата. За время исследования было зафиксировано два случая незначительных побочных явлений: нарушение эвакуаторной функции желудка, анемия.

Выраженность желудочно-кишечных побочных эффектов оценивалась при помощи анкеты \square 1 «Оценка выраженности желудочно-кишечных симптомов» (ОВЖКС), включающей 14 вопросов для оценки симптомов со стороны как верхних, так и нижних отделов ЖКТ по следующим основным группам: боль в животе, рефлюкс, диспепсия, диарея и запор. Шкала оценки включает 7 оценочных позиций – в баллах от 1 до 7. При этом более высокие значения соответствовали худшему состоянию пациента по данному симптому.

Качество жизни оценивалось при помощи анкеты «Оценка влияния желудочно-кишечных симптомов на качество жизни» (анкета 2), включающей 36 вопросов, сгруппированных по следующим подшкалам: симптомы со стороны ЖКТ; эмоциональный статус, физическое состояние; социальные функции; влияние на пациента приема лекарств по поводу желудочно-кишечных симптомов. Шкала оценки включала 5 оценочных позиций – в баллах от 0 до 4. При этом большее значение соответствовало более высокому качеству жизни пациента.

В дальнейшем проводился анализ счета в баллах по каждой группе вопросов, а также подсчет общего количества баллов по всем вопросам.

Помимо этого во время 2-го и 3-го визитов (6 и 12 недель после конверсии) при помощи соответствующих анкет также оценивалась динамика желу-

дочно-кишечных симптомов и динамика качества жизни (анкеты 3 и 4).

Для оценки эффекта использовалось понятие минимального клинически важного различия, под которым понимали такое изменение выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов, которое оценивалось пациентом как улучшение состояния (по данным анкеты 3). Значения этого показателя были получены из анкеты \square 3 в исследовании PROGIS, и он составил 0,4 балла [5, 8].

Статистические методы

Дисперсионный анализ повторных измерений ANOVA был применен для оценки динамики изменения параметров шкал. Для показателей вычислялось изменение по подшкалам к концу лечения относительно исходного уровня. Для получения оценки вероятности p были использованы критерий Манн-Уитни и Wilcoxon's signed rank sum test, а также непараметрический критерий множественных сравнений Фридмана. Все статистические тесты были двусторонние при уровне значимости 0,05. Описательная статистика была представлена в виде точечных характеристик: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значение.

Результаты

При анализе динамики значений подшкал по анжете «Оценка выраженности желудочно-кишечных симптомов» (ОВЖКС) в течение исследования подтвердилось статистически значимое уменьшение выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов по всем подшкалам (абдоминальная боль, рефлюкс, диарея, диспепсия), кроме параметров в подшкале «Запор» (табл. 1; рис. 1). Необходимо отметить, что наиболее существенно снизилось значение показателей в подшкале «Диарея» ($-1,8$ при $p < 0,00026$), которая чаще всего была основной причиной снижения дозы препарата либо его отмены и отмечалась в той или иной степени у 87% пациентов, включенных в исследование. На фоне терапии майфортиком частота диареи снизилась до 37,5%. Используя метод оценки эффекта MID (минимальное клинически важное различие), значения которого были получены из анкеты \square 3 в исследовании PROGIS и имели значение $-0,4$ балла [5, 8], можно утверждать, что изменение в оценке показателя «Диарея» носило клинически значимый характер, так как в этом исследовании его снижение составило $-1,8$ балла.

Таблица 1

Сравнение параметров шкалы выраженности гастроинтестинальных симптомов в течение исследования

	Подшкалы	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Среднее изменение значения подшкалы (визит 1 – визит 3)	Значение p
1	Абдоминальная боль	$2,71 \pm 1,51$	$2,01 \pm 1,07$	$1,5 \pm 0,42$	$-1,38$	$p < 0,001$
2	Рефлюкс	$2,38 \pm 1,25$	$1,78 \pm 1,07$	$1,25 \pm 0,47$	$-1,06$	$p = 0,00005$
3	Диарея	$3,74 \pm 1,94$	$2,26 \pm 1,62$	$1,66 \pm 1,12$	$-1,79$	$p = 0,00026$
4	Запор	$1,43 \pm 0,94$	$1,83 \pm 1,23$	$1,14 \pm 0,36$	$-0,36$	$p = 0,3$
5	Диспепсия	$2,77 \pm 1,06$	$2,18 \pm 0,96$	$1,28 \pm 0,6$	$-1,00$	$p < 0,000001$

Были проанализированы также ответы на отдельные вопросы этой анкеты: такие, как наличие боли в желудке, изжоги, тошноты, отрыжки воздухом – для всех этих симптомов отмечено статистически значимое снижение интенсивности (вплоть до полного отсутствия) к концу исследования. Так, если на момент 1-го визита абдоминальная боль в той или иной степени выраженности имела место у 83% пациентов, то к концу исследования ее отмечали лишь 38% больных. Та же тенденция наблюдалась и в отношении изжоги, частота которой достигала 75% во время 1-го визита, снижаясь после конверсии до 43%.

При этом, как видно из рис. 2, имела тесная корреляция между суммарной выраженностью гастроинтестинальных побочных эффектов, оцененной в баллах, на момент начала исследования и динамикой их изменения после конверсии на майфортик ($r = -0,86$). Чем более тяжелые изменения со стороны ЖКТ отмечались у пациента, тем более выраженным было улучшение после перевода его на майфортик.

В целом оценка динамики желудочно-кишечных симптомов самими пациентами проводилась по данным, полученным из анкеты □ 3. Как видно из табл. 2, 63% пациентов устойчиво отмечают улучшение желудочно-кишечных симптомов, один пациент оценил свое состояние как ухудшение, в остальных случаях изменений со стороны ЖКТ не наблюдалось.

При этом если ухудшение, отмеченное 1 пациентом, расценивалось им самим в анкете □ 3 как «незначительное ухудшение», то из 16 пациентов, отмечавших улучшение к 3-му визиту, 9 человек (56%) оценивали это улучшение как значительное (5 человек) либо выраженное (4 человека).

Такое уменьшение выраженности гастроинтестинальных симптомов не могло не сказаться на качестве жизни пациентов, оценка которого также входила в задачи данного исследования.

Как видно из табл. 3, действительно отмечалось значительное улучшение большинства отдельных параметров, отражающих качество жизни пациентов.

Об этом же свидетельствует и значимое увеличение общего количества баллов, позволяющих оценить качество жизни в целом (табл. 4; рис. 3, 4). Повышение уровня общего количества баллов носит выраженный статистически значимый характер при $p = 0,00013$.

Используя метод оценки эффекта MID (минимальное клинически важное различие), значения которого были по-

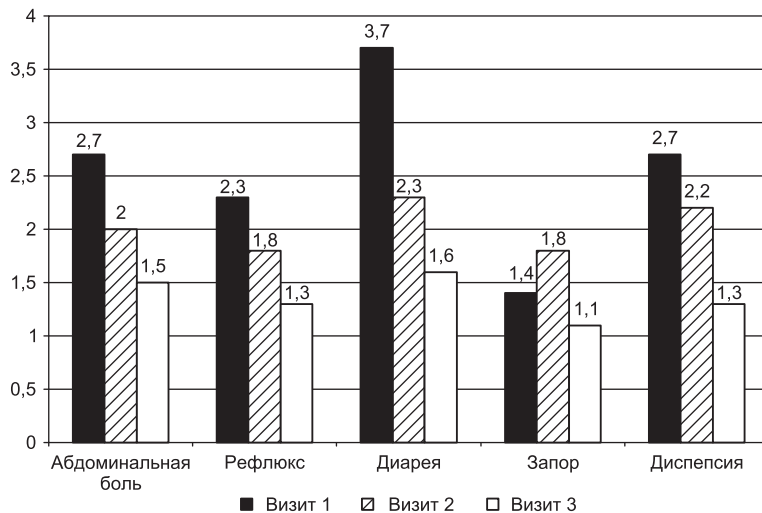


Рис. 1. Сравнение параметров шкалы выраженности гастроинтестинальных симптомов в течение исследования по визитам

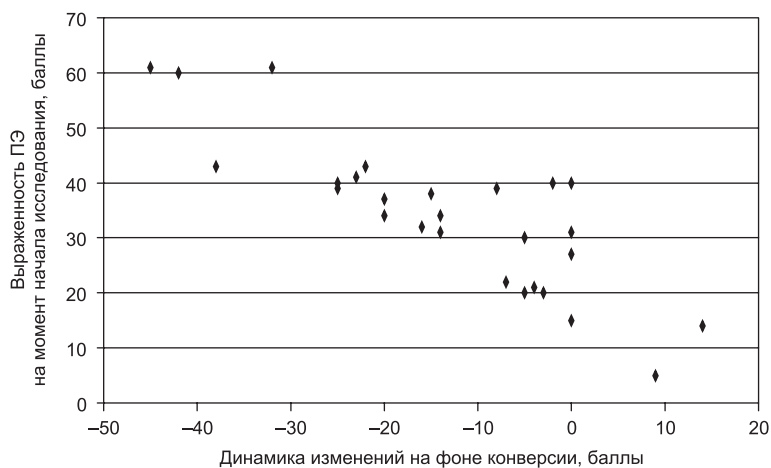


Рис. 2. Динамика изменений со стороны ЖКТ в зависимости от их изначальной выраженности

Таблица 2

Оценка динамики желудочно-кишечных симптомов

Как изменились Ваши желудочно-кишечные симптомы по сравнению с предыдущим визитом?	Ухудшились	Остались без изменения	Улучшились
Визит 2, n = 30	0	11 (37%)	19 (63%)
Визит 3, n = 26*	1 (4%)	9	16 (62%)

* У 4 человек терапия была прервана досрочно в связи с нежелательными явлениями.

Таблица 3

Сравнение параметров шкалы влияния гастроинтестинальных симптомов на качество жизни по подшкалам

Подшкалы	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Значение p
Эмоциональный статус	1,8 ± 0,6	2,7 ± 0,6	2,7 ± 0,8	p < 0,0001
Физическое состояние	2,1 ± 0,7	2,8 ± 0,8	2,04 ± 0,9	NS
Социальные функции	2,1 ± 0,5	2,2 ± 0,62	2,3 ± 0,6	p < 0,0001
Влияние на пациента приема лекарств по поводу желудочно-кишечных симптомов	2,5 ± 0,6	2,8 ± 0,4	4,2 ± 1,01	p < 0,0001

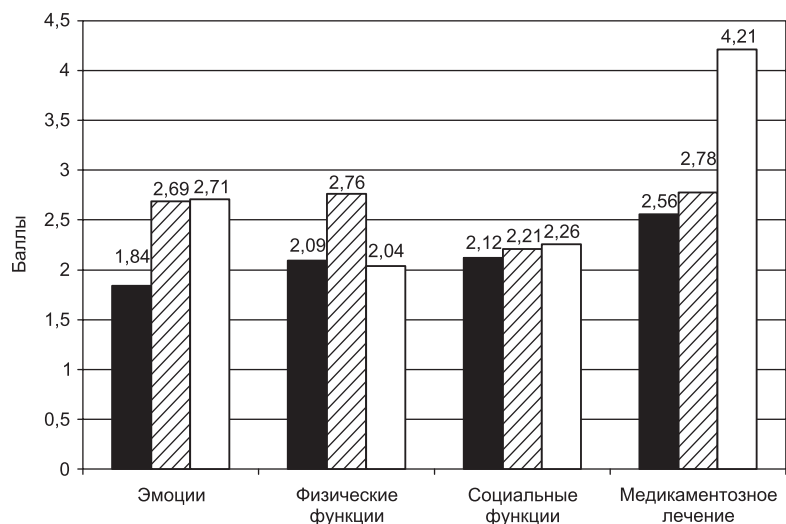


Рис. 3. Сравнение влияния параметров шкалы выраженности гастроинтестинальных симптомов на качество жизни в течение исследования

Таблица 4
Влияние выраженности гастроинтестинальных симптомов на качество жизни в течение исследования

Общий балл	Mean	Std	Min	Max
Визит 1	82,3	17,5	47	115
Визит 2	94,4	16,3	63	128
Визит 3	108,6	15,5	63	122

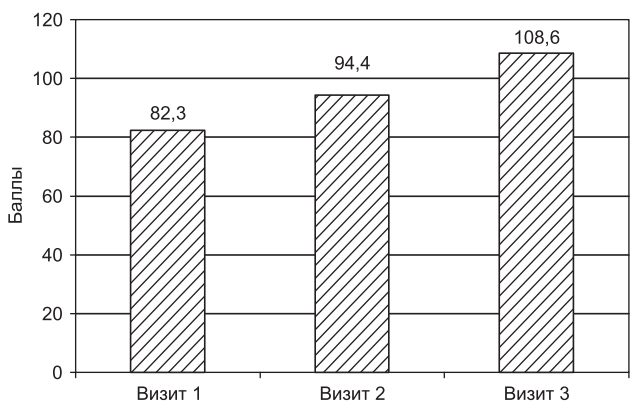


Рис. 4. Влияние выраженности гастроинтестинальных симптомов на качество жизни в течение исследования по общему количеству баллов

лучены из анкеты □ 4 в исследовании PROGIS для оценки качества жизни и имели значение 12,7 балла [5, 8], можно утверждать, что изменение в оценке показателя общего количества баллов носило не только статистически, но и клинически значимый характер, так как в этом исследовании его рост составил 22 балла.

Таким образом, данные нашего исследования полностью подтверждают результаты, полученные в исследовании PROGIS, и позволяют сделать следующие выводы:

– терапия майфортиком высокоэффективна у пациентов, получающих поддерживающую имму-

носупрессию, и позволяет обеспечить ее стабильность даже при наличии проблем со стороны ЖКТ;

– применение майфортика позволяет статистически и клинически значимо уменьшить выраженность желудочно-кишечных побочных эффектов, развившихся на фоне терапии ММФ, что приводит к значительному улучшению качества жизни пациентов.

Литература

1. *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* 2003; 4: 237.
2. *Budde K, Knoll G, Curtis J. et al.* Safety and Efficacy After Conversion From Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium: Results of a 1-Year Extension Study.
3. *Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs T.E. et al.* Micophenolate mofetil dose reduction and discontinuations after gastrointestinal complication are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation* 2006; 82: 102–107.
4. *Bebrend M.* Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil. *Aetiology, incidence and management.* *Drug Saf* 2001; 24: 645–663.
5. *Chan L, Malgaonkar S, Walker R. et al.* Patient-Reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to Enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation* 2006; 81 (9): 1290–1297.
6. *Hale MD, Nicholls AJ, Billingham R. et al.* The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 68: 699.
7. *Hardinger KL, Brennan D.C., Lowell J. et al.* Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transplant Int* 2004; 17: 609–616.
8. *Jaeschke R, Singer J, Guyatt G.H. et al.* Measurement of health status; ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989; 10: 407–415.
9. *Knoll G.A, Macdonald I, Khan A. et al.* Micophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2381–2386.
10. *Keoun P.* A blinded, randomized clinical trial of Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation (Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group). *Transplantation* 1996; 61: 1029.
11. *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.
12. *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.
13. *Salvadori M., Holzer H, Mattos A. et al.* Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to micophenolate mofetil in *de novo* renal transplant recipients. *Am J Transpl* 2003; 4: 231–236.
14. *Salvadori M.* Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium in kidney transplant patients. *Trans Proc* 2005; 37: 909–911.
15. *Sollinger H. 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.
16. *Tierce J.C., Porterfield-Baxa J, Petrilla A.A. et al.* Impact of micophenolat mofetil(MMF)-related gastrointestinal complication and MMF dose alteration on transplant outcomes and healthcare costs in renal transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2005; 19: 779–784.
17. *Van Gelder T, Hillbrands L.B, Vanrenterghem Y. et al.* A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation.

Дополнительное исследование

В ходе проведенного нами исследования по сравнению переносимости со стороны ЖКТ препаратов микофеноловой кислоты выяснилось, что у пациентов, имевших гастроинтестинальные побочные эффекты, после перевода их с терапии ММФ на эквивалентную дозу майфортика отмечалось значимое уменьшение выраженности наиболее часто встречающихся желудочно-кишечных побочных эффектов (ЖКПЭ), включая рефлюкс, диарею, абдоминальную боль и диспепсию. В целом 63% пациентов отметили значительное уменьшение выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов и связанное с ним улучшение качества жизни. Однако в данном исследовании, так же как и в проводимом ранее многоцентровом исследовании PROGIS, эффективность конверсии с ММФ на майфортик оценивалась без учета изначальной выраженности побочных эффектов, тогда как именно этот фактор во многом определяет возможность терапии микофенолатами в целом, независимо от их лекарственной формы. При этом в ходе исследования создавалось впечатление, что эффективность конверсии с ММФ на майфортик в значительной степени определялась изначальной выраженностью гастроинтестинальных побочных эффектов.

В связи с этим для оценки влияния первоначальной тяжести гастроинтестинальных побочных эффектов на эффективность конверсии с поддерживающей терапией ММФ на майфортик в эквивалентной дозе мы предприняли дополнительное ретроспективное исследование, в которое были включены 53 пациента на поздних сроках после АТП, получавших поддерживающую терапию преднизолоном, циклоспорином и ММФ. В отличие от основного исследования в рассматриваемую группу вошли не только пациенты с гастроинтестинальными побочными эффектами на фоне продолжающегося приема ММФ, но и вынужденные прервать прием препарата из-за тяжелых побочных эффектов, а также больные, хорошо переносившие терапию ММФ (без побочных эффектов). У этих пациентов оценивалась только динамика желудочно-кишечных симптомов и качества жизни (анкеты 3 и 4) после конверсии с ММФ на майфортик.

Все пациенты, так же как и в основном исследовании, заполняли анкеты 1–4 на фоне приема ММФ и через 6 и 12 недель после конверсии на майфортик. В зависимости от выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов было выделено 3 группы пациентов. В первую группу вошли 20 больных, имевших тяжелые гастроинтестинальные побочные эффекты, послужившие причиной отмены ММФ (не ранее чем за 1 месяц до включения в исследование), 2-я группа включала 20 пациентов с умеренно выраженными побочными эффектами (данную группу составляли преимущественно пациенты, включенные в основное исследование), 3-я группа – 13 пациентов, не имевших жалоб со стороны ЖКТ либо имев-

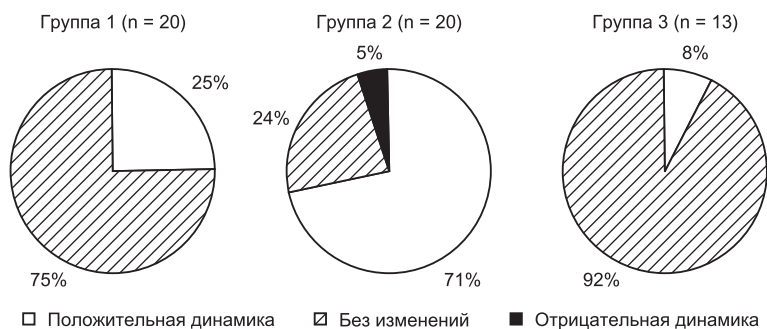


Рис. Динамика симптомов со стороны ЖКТ в зависимости от первоначальной выраженности побочных эффектов

ших лишь незначительные симптомы, не требующие изменения дозы препарата. В дальнейшем мы проанализировали динамику изменений, отмеченных после конверсии на майфортик (для пациентов 2-й и 3-й групп в эквивалентной дозе, а для пациентов 1-й группы – в максимально переносимой дозе). Оказалось, что наиболее эффективным перевод на майфортик оказался у пациентов 2-й группы: 15 пациентов из 20 (75%) отметили значительное уменьшение выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов, у 1 пациента отмечалось ухудшение состояния и в 4 случаях изменений со стороны ЖКТ не наблюдалось (рис.).

У пациентов с наиболее тяжелыми побочными эффектами конверсия на майфортик способствовала улучшению картины лишь в 25% случаев, в остальных – продолжение терапии микофенолатами оказалось невозможным независимо от применяемого препарата. Однако, с другой стороны, полученные в данной группе результаты свидетельствуют о том, что даже у пациентов с наиболее тяжелыми побочными явлениями со стороны ЖКТ и полной непереносимостью ММФ перевод на майфортик позволил продолжить терапию микофенолатами в 25% всех случаев, что значительно снижает риск развития отторжения у этих больных.

Наконец, пациенты 3-й группы, не предъявлявшие жалоб со стороны ЖКТ на фоне терапии ММФ, в большинстве случаев не отмечали каких-либо изменений и после перевода их на терапию майфортиком.

Таким образом, данные дополнительного исследования переносимости препаратов микофеноловой кислоты позволяют сделать следующие выводы:

- перевод пациентов с ЖКПЭ, возникшими на фоне приема ММФ, на терапию майфортиком особенно эффективен у больных с умеренно выраженными ЖК-расстройствами, не требующими отмены препарата;

- у пациентов с наиболее тяжелыми побочными явлениями со стороны ЖКТ, требующими полной отмены ММФ, перевод на майфортик позволяет продолжить терапию микофенолатами у значительной части из них, что значительно снижает риск развития отторжения и способствует улучшению отдаленных результатов трансплантации почки.