

Симпозиум «Новое в терапии микофенолатами. *майфортик* – шаг вперед» Москва 15.04.2005

Simposium «News on micofenolates therapy. *myfortic* – a step forward»

15 апреля 2005 г. в рамках конференции «Клиническая трансплантация органов», посвященной 40-летию со дня первой трансплантации почки в СССР, которая была выполнена выдающимся советским хирургом Б.В. Петровским, состоялся симпозиум, организованный компанией «Новартис Фарма», «Новое в терапии микофенолатами. *майфортик* – шаг вперед», на котором был представлен новый зарегистрированный в России препарат – кишечнорастворимая форма микофеноловой кислоты – *майфортик*.

Программа симпозиума включала 3 доклада, в которых были последовательно рассмотрены: прогресс трансплантологии в связи с введением в клиническую практику в 1995 г. нового класса иммуносупрессантов – производных микофеноловой кислоты (МФК), механизмы действия МФК и побочные эффекты ее первого препарата Селлсепта, что явилось основанием для создания нового производного МФК – *майфортика*; представлены опубликованные к настоящему времени результаты сравнительных фармакокинетических и клинических исследований Селлсепта и *майфортика*.

В первом докладе профессора Я.Г. Мойсюка «Роль микофенолатов в иммуносупрессивной терапии: вопросы эффективности и переносимости» были приведены данные многоцентровых исследований, доказывающих высокую иммуносупрессивную эффективность морфолинового эфира МФК – мофетила микофенолата (ММФ), или Селлсепта, для профилактики кризов отторжения ренального аллотрансплантата (РАТ). Так, по данным Европейского исследования (1995 г.), применение ММФ позволило снизить частоту морфологически верифицированных кризов отторжения с 46,4% при двухкомпонентной схеме иммуносупрессивной терапии (ИСТ) до 17%. Результаты трехконтинентального (1996 г.) и американского исследований доказали преимущества терапии ММФ в сравнении с использованием азатиоприна: частота кризов отторжения составила 35 и 38% в группах пациентов, получавших азатиоприн, и лишь 19,3 и 19,7% у получавших ММФ в дозе 2 г/сут. При этом повышение дозы препарата до 3 г/сут существенно не сказывалось на вероятности развития отторжения, которая составляла 13,3, 15,9 и 17,5% соответственно.

Помимо этого, были проанализированы результаты 4-летнего применения ММФ по данным А.О. Ожо с соавт. [1]. Результаты этого исследования убедительно свидетельствуют о положительном влиянии ММФ на отдаленные результаты АТП: 4-летняя выживаемость трансплантатов составила 85,6% в группе пациентов, получавших ММФ, и 81,9% у получавших азатиоприн ($p < 0,0001$). При этом специального внимания заслу-

живает тот факт, что повышение отдаленной выживаемости трансплантатов не могло объясняться только предупреждением ранних кризов отторжения. Частота последних в течение первых 6 месяцев после операции действительно снижалась с 24,7 до 15,5% ($p < 0,001$), но и в группе реципиентов, не имевших кризов отторжения, риск развития хронической недостаточности трансплантированной почки за 4 года наблюдения снижался на 20% (RR – 0,08, $p < 0,001$), что указывает на торможение прогрессирования хронической дисфункции трансплантата [1].

Еще более существенные различия в отдаленной выживаемости трансплантатов отмечались у пациентов с хронической трансплантационной нефропатией: 3-летняя выживаемость РАТ составила 82% в случаях применения ММФ и лишь 40% у получавших азатиоприн [2]. Таким образом, ММФ может быть эффективно использован в следующих случаях: в составе 3-компонентной иммуносупрессии для профилактики острого отторжения, для лечения кризов отторжения и хронической трансплантационной нефропатии, в комбинации с моноклональными антителами на этапе индукции и в сочетании со стероидами или Неоралом на этапе поддерживающей терапии.

Однако эффективному использованию ММФ препятствуют его побочные эффекты (ПЭ). Они включают гематологические изменения (анемия, лейкопения), лимфопролиферативные заболевания, оппортунистические инфекции (ЦМВ, герпес) и желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея, гастрит и др.). В частности, в сравнительных исследованиях побочные эффекты со стороны ЖКТ возникают чаще при применении ММФ, чем азатиоприна. Их частота, по данным M. Behrend, составляет 45,5% у пациентов, получающих ММФ в дозе 2 г/сут, и возрастает до 52%, если доза увеличивается до 3 г/сут [3]. При этом выраженность этих побочных явлений была такова, что почти в половине случаев потребовалось снижение дозы либо полная отмена препарата. По данным K.L. Hardinger и соавт., в условиях применения ММФ гастроинтестинальные осложнения наблюдались в первые 12 месяцев после трансплантации почти у одной трети пациентов и в 17,5% случаев терапия ММФ была прекращена [4]. По данным R.P. Pelletier и соавт., чаще всего дозу ММФ приходилось менять из-за гематологических сдвигов. Они возникали в 37% случаев. Второй причиной изменения дозы препарата (29%) были сопутствующие инфекции, вслед за которыми идут осложнения со стороны ЖКТ (у 21% пациентов) [5]. В целом, как показали исследования этой группы авторов, 70,3% реципиентов нуждались в адаптации дозы ММФ, а у 20% реципиентов на первом

году после АТП терапия ММФ была прекращена из-за побочных эффектов [5].

С другой стороны, эта же группа авторов показала, что изменение дозы препарата в течение первых месяцев после трансплантации почки ведет к резкому увеличению частоты кризов отторжения (с 3,7 до 23,3%, $p < 0,0001$) и, как следствие, потерь трансплантата в течение первых 3 лет после операции (с 11,7 до 23,7%, $p < 0,003$).

Во втором докладе «*майфортик*: рациональность применения кишечнорастворимой оболочки и сравнительные фармакокинетические исследования» профессор Н.А. Томилина подробно осветила механизмы как прямого иммуносупрессивного, так и побочного действия ММФ.

Иммуносупрессивный эффект препарата основан на ингибции под влиянием МФК, то есть действующего вещества ММФ, фермента инозинмонофосфатдегидрогеназы. Этот фермент имеет ключевое значение во внутриклеточном синтезе гуанозин-нуклеотидов по так называемому *de novo* пути. Важно подчеркнуть, что в других клетках, наряду с ним, функционирует и другой, запасной, так называемый Salvage-путь синтеза гуанозин-нуклеотидов, причем вклад обоих путей в синтез последних в разных клетках различен. В клетках крови и ряде других клеток клональная пролиферация в той или иной степени осуществляется через активацию альтернативного Salvage-пути. Так, в лейкоцитах крови они оба представлены в равной мере, но в лимфоцитах синтез *de novo* гуанозин-нуклеотидов является единственным. Проллиферация клеток, в свою очередь, определяется внутриклеточным пулом гуанозин-нуклеотидов. ММФ, ингибируя инозинмонофосфатдегидрогеназу, блокирует синтез *de novo* гуанозин-нуклеотидов в лимфоцитах и тем самым подавляет их пролиферацию, тогда как пролиферация других клеток, в том числе и клеток крови, может продолжаться благодаря сохранению Salvage-пути. Этот эффект и лежит в основе селективного подавления лимфоцитарной пролиферации под влиянием ММФ.

Селективная ингибция пролиферации Т- и В-лимфоцитов является основным, но не единственным компонентом иммуносупрессивного действия ММФ. Биологические эффекты микофеноловой кислоты (МФК) включают также и противовоспалительное действие, и в частности ингибцию модулятора воспаления остеопонтина, ослабление аффинности молекул адгезии и миграции лейкоцитов в области воспаления, нарушение трансэндотелиальной миграции Т-клеток и снижение продукции цитокинов и факторов роста лейкоцитами и макрофагами. Эти эффекты являются основанием для использования ММФ не только для иммуносупрессии при трансплантации органов, но и при лечении многих хронических нефропатий. Препарат, безусловно, уже нашел свое место в поддерживающей терапии волчаночного нефрита. В последние годы появились также сообщения о его положительном эффекте на остаточную почку в экспериментальной модели субтотальной нефрэктомии. Возможно, именно благодаря этим механизмам при использовании ММФ удается тормозить развитие хронической дисфункции трансплантата, о чем свидетельствуют данные Н.-U. Meier-Krieshe и соавт. [6]. Так, у пациентов, не имевших дисфункции РАТ к концу первого

года после АТП, вероятность ее возникновения через 4 года составила 29,6% у получавших ММФ против 36,6% у получавших азатиоприн ($p < 0,001$) [6]. Эти данные, как и приведенные в докладе проф. Я.Г. Мойсюка результаты исследования А.О. Ожо показывают, что удлинение сроков функции трансплантата в условиях ММФ зависит не только от снижения частоты кризов отторжения, но и от снижения риска развития хронической недостаточности трансплантированной почки.

Однако важным условием терапевтического использования ММФ является его оптимальная дозировка. Как было убедительно показано G.A. Knoll с соавт., кумулятивное число дней снижения дозы ММФ ниже 2,0 г/сут является значимым предиктором острого отторжения трансплантированной почки: на каждые 7 дней недодозировки препарата риск острого отторжения возрастает на 4% [7]. По данным этой группы авторов, наиболее частыми причинами снижения дозы ММФ, как и в приведенных в первом докладе наблюдениях R.P. Pelletier и соавт., были лейкопения (55% случаев) и гастроинтестинальные осложнения (22%).

При этом в случаях прекращения приема препарата именно вследствие гастроинтестинальных осложнений количество потерь трансплантатов в течение 4 лет после трансплантации оказалось максимальным и значительно превышало соответствующий показатель при отмене ММФ вследствие других причин (29,8 против 17,7%) [4]. Более того, у реципиентов, имевших гастроинтестинальные ПЭ, даже при продолжении терапии ММФ риск потери трансплантата к 4 годам после операции возрастал до 17% по сравнению с таковым у пациентов без этих осложнений (12,9%, $p < 0,01$) [4]. Таким образом, гастроинтестинальные ПЭ являются относительно частым осложнением терапии ММФ, и их развитие препятствует достижению максимального иммунодепрессивного эффекта препарата.

На первом месте среди гастроинтестинальных ПЭ ММФ стоят диарея и тошнота, частота которых в наблюдениях разных авторов находится в диапазоне от 0 до 50% случаев. Рвота констатирована у 1–35% пациентов, анорексия – у 10–20%. Диспепсия описана с частотой от 0 до 25%, эзофагит – от 3 до 7%. Образование язв отмечено в 3% случаев, желудочно-кишечные кровотечения – у 1–4% реципиентов. Перфорации кишечника описаны у 1% больных [3].

Выделяют две основные причины гастроинтестинальных осложнений при действии ММФ: 1) неспецифические, то есть повышение риска развития оппортунистических инфекций, поражающих ЖКТ в связи с усилением иммуносупрессии; 2) специфические, связанные с действием ММФ на слизистую ЖКТ [9].

Установлено, что высвобождение МФК в результате дезэстерификации ММФ в ЖКТ сопровождается повреждением клеток слизистой ЖКТ, причем имеет место прямая дозозависимый цитотоксический (энтероцитотоксический) эффект МФК. Последнее доказывается, в частности, тем, что ПЭ ММФ зависят от его дозы, но не от концентрации МФК в крови [9]. Было показано также сходство механизмов гастроинтестинальных ПЭ МФК и НПВП, что, с учетом опыта использования кишечнорастворимых форм НПВП, послужило одной из предпосылок создания новой лекарственной формы МФК, покрытой кишечнорастворимой оболочкой [9].

Таким образом, новая форма препарата МФК – натриевая соль микофеноловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке, получившая название *майфортмик*, создана с целью усовершенствования формы доставки МФК в ЖКТ. Принципиальным отличием *майфортмика* от ММФ является доставка МФК в виде микофенолата натрия непосредственно в тонкий кишечник, из которого и происходит всасывание МФК после ее высвобождения. Благодаря кишечнорастворимой оболочке МФК не высвобождается в желудке, что и позволяет избежать энтероцитотоксического эффекта препарата в верхнем отделе ЖКТ. Это, в частности, доказывается экспериментальными данными о динамике высвобождения при различных рН МФК из ее натриевой соли в кишечнорастворимой оболочке. Установлено, что высвобождение МФК из препарата *майфортмик* при $\text{pH} < 5,5$, соответствующей кислотности желудочного содержимого, минимально. В то же время интенсивность этого процесса возрастает в десятки раз при повышении рН до 6,0 и 6,8, то есть в щелочной среде, соответствующей рН кишечного содержимого [9]. Помимо этого, кишечнорастворимая оболочка замедляет высвобождение МФК, что снижает ее прямой цитотоксический эффект на слизистую кишечника по мере высвобождения.

Это положение подтверждается данными сравнительного фармакокинетического исследования ММФ и *майфортмика*. В отличие от ММФ фармакокинетическая кривая *майфортмика* отличается меньшим значением максимальной концентрации препарата в крови (C_{max}) и более длительным временем, в течение которого эта концентрация достигается (T_{max}) [10]. Однако, несмотря на значимо более высокие значения T_{max} ($p < 0,01$) и более низкие значения C_{max} , экспозиция препарата в организме при использовании эквивалентных доз *майфортмика* и ММФ практически одинакова. Установлено, что значения площади под кривой «концентрация–время» (AUC), наиболее надежно характеризующей экспозицию лекарственного вещества в организме, после приема 720 мг *майфортмика* и 1000 мг ММФ не различаются [10]. Различия в весе и размере таблеток этих препаратов связаны с отличиями в их химической структуре. В отличие от ММФ, который представляет собой морфолиновый эфир МФК, эфирная группа которого имеет значительный молекулярный вес, *майфортмик*, как уже отмечено выше, представляет собой более легкую натриевую соль МФК. Важно при этом, что оба препарата содержат эквивалентные количества одного и того же действующего вещества – микофеноловой кислоты. Соответственно дозировки *майфортмика* по 720 мг и ММФ по 1000 мг эквивалентны по содержанию МФК.

Таким образом, *майфортмик* – усовершенствованная форма доставки активно действующего вещества в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, – обеспечивает эффективную иммуносупрессию в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами при том, что обеспечивает возможность лучшей переносимости со стороны верхнего отдела ЖКТ. Это, в свою очередь, может уменьшить число случаев снижения дозы препарата. Известным достоинством *майфортмика* является также меньший размер таблетки по сравнению с ММФ.

В третьем докладе «*майфортмик*: клинические исследования эффективности и переносимости у пациентов, перенесших трансплантацию почки» доктор К. Будде (Германия) представил результаты проведенных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований III фазы с включением 745 реципиентов почки, получавших терапию *майфортмиком* и ММФ [11, 12]. Целью исследования, проведенного в группе *de novo* реципиентов почки, являлась оценка терапевтической эквивалентности *майфортмика* и ММФ, о которой судили по частоте подтвержденных биопсией острых отторжений, потере трансплантата, смерти или выбыванию из-под наблюдения к концу 6 мес. исследования. Вторичной конечной точкой исследования являлось сравнение профилей переносимости и безопасности *майфортмика* и ММФ [11]. Пациенты обеих групп не различались по демографическим показателям, источнику донорской почки и совместимости по HLA-антигенам. Однако в группе пациентов, получавших *майфортмик* ($n = 213$), по сравнению с пациентами, получавшими ММФ ($n = 210$), отмечался более высокий уровень предсуществующих антител и большее время «холодовой ишемии», что является неблагоприятным прогностическим фактором для исхода трансплантации. В этом исследовании *майфортмик* продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность, эквивалентную эффективности ММФ. 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. Однако потребность в снижении дозы, перерывах или отмене терапии из-за гастроинтестинальных осложнений оказалась на 4,5% ниже в группе *майфортмика* (15,0% по сравнению с 19,5%, $p = \text{NS}$), а также была отмечена меньшая их выраженность, что может свидетельствовать о лучшей переносимости *майфортмика* со стороны ЖКТ [11].

Таким образом, результаты исследования показали, что *майфортмик* обеспечивает эффективную и безопасную иммуносупрессию в профилактике острого отторжения у *de novo* пациентов после трансплантации почки.

Также профессор Будде показал результаты 12-месячного двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного мультицентрового исследования у пациентов после трансплантации почки (>6 мес.), переведенных с терапии ММФ на терапию *майфортмиком* [12].

Основная цель исследования – продемонстрировать сравнимость в отношении безопасности *майфортмика* и ММФ и оценить безопасность перевода пациентов в поздние сроки после трансплантации с поддерживающей терапии ММФ на *майфортмик*.

Несмотря на то, что препараты значимо не различались по эффективности, оцененной по частоте развития острого и хронического отторжения, потерь РАТ и смерти реципиента, была отмечена тенденция к меньшей выраженности нежелательных явлений со стороны ЖКТ после перевода пациентов на терапию *майфортмиком*. А частота серьезных побочных эффектов, включая тяжелые инфекции, оказалась значимо более низкой у пациентов, получавших *майфортмик*

(8,8% против 16%; $p < 0,05$).

В результате проведенного исследования был сделан вывод о том, что при переводе пациентов с ММФ на *майфортик* поддерживается высокая эффективность и безопасность терапии, а также отмечаются некоторые преимущества *майфортика* в отношении выраженности нежелательных явлений со стороны ЖКТ, частоты серьезных побочных эффектов, «отсутствия эффекта от терапии». Кроме того, у пациентов из группы *майфортика* отмечается достоверно меньшая частота серьезных инфекций [12].

Таким образом, данное исследование показало, что стабильные пациенты, находящиеся на поддерживающей терапии ММФ, могут быть без риска переведены на терапию *майфортиком*.

Для оценки безопасности терапии *майфортиком* в отдаленные сроки, после завершения 12-месячного исследования, все пациенты были включены в открытое исследование продолжительностью 1 год: пациенты из группы ММФ были переведены на терапию *майфортиком* 720 мг 2 раза в сут; пациенты из группы *майфортика* продолжили терапию *майфортиком* 720 мг 2 раза в сут. Данный фрагмент исследования подтвердил, что перевод на *майфортик* обеспечивает безопасное длительное лечение пациентов после трансплантации почки, при этом сохраняется высокая эффективность терапии.

В своем докладе доктор Будде подчеркнул: для любых новых препаратов важно продемонстрировать, что они также эффективны и безопасны, как и стандартная терапия, что и подтвердил *майфортик* результатами пилотных исследований. Поэтому дизайн этих исследований был разработан с целью демонстрации терапевтической эквивалентности и сравнимого профиля безопасности *майфортика* и ММФ. Эти исследования не были запланированы таким образом, чтобы выявить снижение частоты гастроинтестинальных осложнений и лучшую переносимость со стороны ЖКТ.

Автор доклада согласен с тем, что необходимы дальнейшие сравнительные исследования двух производных микофеноловой кислоты относительно побочных эффектов со стороны ЖКТ и качества жизни пациентов. Для учета субъективности, колебаний и вариабельности гастроинтестинальных симптомов необходимо применение специально разработанных протоколов. И в настоящее время проводится несколько таких исследований с применением *майфортика*.

В заключение доктор Будде отметил, что *майфортик* – это эффективный иммуносупрессор из группы микофенолатов с хорошей переносимостью, предназначенный для:

- *de novo* реципиентов почки, нуждающихся в достижении необходимой терапевтической экспозиции МФК с целью профилактики острых отторжений;
- пациентов с трансплантированной почкой, нуждающихся в коррекции дозы ММФ или его отмене вследствие плохой переносимости терапии со стороны ЖКТ.

Результаты исследований продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость *майфортика* как для новых пациентов с трансплантированной почкой, так и для пациентов, переведенных с терапии ММФ. Меньшая выраженность побочных эффектов со стороны ЖКТ и тенденция к снижению частоты коррекции дозы позволяют *майфортику* занять достойное место в иммуносупрессивной терапии реципиентов трансплантированной почки. «Всегда лучше иметь возможность выбора», – были заключительные слова доклада.

Литература

1. 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.
2. Noronha I.L. et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of chronic rejection in renal transplantation: 3-year follow-up. *Transpl Proc* 2000; 34: 491–493.
3. Bebrand M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil. Aetiology, incidence and management. *Drug Saf* 2001; 24: 645–663.
4. Hardinger K.L. et al. Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transplant Int* 2004 (in press).
5. Pelletier R.P. et al. The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 200–205.
6. Meier-Kriesche H.-U. et al. Long-Term Use of Mycophenolate Mofetil is Associated With a Reduction in the Incidence and Risk of Late Rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 68–73.
7. Knoll G.A. et al. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *JASN* 2003; 14: 2381–2386.
8. Hale M.D. et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 672–683.
9. Bjarnason J. Enteric coating of mycophenolate sodium: a rational approach to limit topical gastrointestinal lesions and extend the therapeutic index of mycophenolate. *Transplant Proc* 2001; 33: 3238–3240.
10. Arns W. et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant* 2005; 19: 199–206.
11. Salvadori 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.
12. Budde K. 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.

Е.С. Столяревич