

# Опыт применения микофенолата натрия при трансплантации почки

(промежуточные результаты 12-месячной мультицентровой открытой наблюдательной программы изучения безопасности, переносимости и эффективности препарата у реципиентов почечного трансплантата)

*И.Г. Ким, Е.С. Столяревич, Р.Н. Ведерникова, Н.А. Томилина*

*ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова, г. Москва*

## Experience of the use of enteric coated sodium mycophenolate in renal transplant patients

*I.G. Kim, E.S. Stolyarevich, R.N. Vedernikova, N.A. Tomilina*

*Ключевые слова: трансплантация почки, микофенолат натрия, иммуносупрессия.*

**Цель исследования.** Изучить эффективность, безопасность и переносимость микофенолата натрия после трансплантации почки.

**Материалы и методы.** Наблюдение 183 реципиентов ПТ, 16 центров. 1-ю гр. составили 83 реципиента, получавшие микофенолат натрия с момента операции в сочетании с преднизолоном и неоралом. Во 2-ю гр. включено 100 пациентов, которым была выполнена конверсия с мофетила микофенолата либо азатиоприна на микофенолат натрия через 57,3 ± 48,6 мес. после ТП. Длительность наблюдения на фоне терапии микофенолатом натрия составила 6 мес. Эффективность иммуносупрессии оценивали по частоте кризов отторжения, выживаемости реципиентов и ПТ. О безопасности препарата судили по функции ПТ, которую оценивали по уровню креатинина (Pcr). При анализе переносимости учитывали частоту выявления нежелательных явлений и частоту снижения дозы/отмены препарата.

В гр. 1 кризы отторжения были констатированы в 8,4%. 6-месячная выживаемость больных и ПТ составила 98,7 и 98,7% соответственно. Pcr через 3 и 6 мес. наблюдения составил 120 ± 32 и 124 ± 38 мкмоль/л. Инфекции развивались у 44,5% больных, нарушение функции печени – у 13%, лейкопения – у 12%, гастроинтестинальные нарушения – у 7,2%. Из-за развития нежелательных явлений доза микофенолата натрия снижалась у 7 (8,4%) больных.

В гр. 2 кризы отторжения не выявлены. 6-мес. выживаемость реципиентов составила 100%, выживаемость ПТ – 98%. 2 ПТ были потеряны вследствие хронического отторжения. Pcr через 3 и 6 мес. наблюдения составил 137 ± 43 и 134 ± 47 мкмоль/л соответственно. Инфекции в этой группе имели место у 27% больных, дисфункция печени – в 6%, желудочно-кишечные нарушения – в 10% и лейкопения – в 11% случаев. У 13 (13%) больных доза микофенолата натрия снижалась, у 3 из них позднее препарат был отменен.

**Выводы.** Предварительные результаты исследования подтвердили данные других авторов об эффективности и безопасности применения микофенолата натрия в качестве базисного иммуносупрессанта после ТП, нежелательные побочные явления могут ограничивать применение препарата лишь у небольшого числа пациентов.

**Aim of the study** was to investigate the efficacy, safety and tolerability of sodium mycophenolate after renal transplantation.

**Material.** 183 renal transplant recipients from 16 centers were analysed. The 1st (*de novo*) group of 83 recipients who received sodium mycophenolate since renal transplantation (RT) in combination with prednisolone and cyclosporine. The 2nd (maintenance) group of 100 patients was switched from mophetyl mycophenolate or azathioprine to myfortic after 57,3 ± 48,6 months after RT. The duration of follow-up was 6 months. The efficacy of immunosuppression was evaluated by the rates of acute rejection, graft survival, serum creatinine level (Pcr) and creatinine clearance. For the analysis of safety and tolerability of sodium mycophenolate sodium, the frequency of adverse effects and dose reduction/drug withdrawal were taken into account.

**Results.** In *de novo* group acute rejection was detected in 6% of patients. The 6-month patients and grafts survival were 98,7 and 98,7%, respectively. Pcr at 3 and 6 months of observation was 120 ± 32 and 124 ± 38 μM, respectively. Infections had developed in 44,5%, hepatic disorders in 13%, leucopenia in 12% and gastrointestinal complications in 7,2% of patients. The sodium mycophenolate dose was reduced in 7 (8,4%) patients due to development of adverse effects. No acute rejection was observed in maintenance group. Patient and graft survival at 6 months were 100% and 98%, respectively. Two grafts were lost due to chronic rejection. Pcr at 3 and 6 months of observation was 137 ± 43 and 134 ± 47 μM, respectively. Infections in this group occurred in 27%, liver dysfunction in 6%, gastrointestinal disorders in 10% and leucopenia in 11% of patients. In 13 (13%) of patients mycophenolate sodium dose was reduced, and in 3 of those the drug was cancelled completely thereafter.

**Conclusions.** Preliminary results of the study confirmed data of other authors about high efficacy and safety of in basic immunosuppressive therapy after renal transplantation. The adverse effects of sodium mycophenolate can restrict its application to a limited number of patients.

**Key words:** renal transplantation, sodium mycophenolate, immunosuppression.

*Адрес для переписки: Москва, ул. Щукинская, д. 1. ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова*

*Телефон: 8 (499) 196-19-73. Ким Ирина Геннадьевна*

*E-mail: kig21@rambler.ru*

Внедрение микофенолата мофетила (ММФ) в клиническую нефротрансплантологию значительно улучшило эффективность трансплантации почки. Прежде всего, это отразилось на результатах раннего послеоперационного периода. Применение ММФ в сочетании со стероидами и ингибиторами кальцинейрина снизило частоту кризов отторжения в первые 6 мес. после операции почти на 50% [9, 10, 18, 20]. Более того, получены данные, свидетельствующие о способности ММФ препятствовать развитию хронической трансплантационной нефропатии вне зависимости от кризов отторжения [16]. Риск возникновения хронического отторжения у пациентов, получающих ММФ в сравнении с больными, находящимися на поддерживающей иммуносупрессии азатиоприном, снижался на 27%. Вместе с тем возможность использования ММФ почти в 40–50% случаях ограничена развитием побочных эффектов препарата [7, 14]. Среди таких нежелательных явлений наиболее часто встречающимися являются гастроинтестинальные и гематологические осложнения, а также инфекции [4, 15, 20]. Попытки снижения частоты нежелательных явлений ММФ путем уменьшения дозы препарата либо его полной отмены в большинстве случаев приводят к повышению риска отторжения и связанной с этим дисфункции трансплантированной почки (ТП), что чревато ее гибелью [7, 11, 13, 17]. По данным S. Bunnapradist и соавт., риск потерь трансплантатов при снижении дозы ММФ с 2 г/сут на 50% и более возрастает в 2 раза ( $p < 0,01$ ), а при полной отмене препарата почти в 3 раза ( $p < 0,01$ ). При этом скорость ежегодных потерь трансплантированных почек составляет соответственно 9,8 и 11,3% [7].

С целью улучшения переносимости препаратов микофеноловой кислоты была разработана кишечнорастворимая форма действующего лекарственного вещества – микофенолат натрия, который, обладая эквивалентным с ММФ терапевтическим действием [2, 5], имеет меньшую частоту и выраженность желудочно-кишечных осложнений [1, 3, 8, 12]. Если в ранних регистрационных исследованиях проводился лишь сравнительный анализ эффективности и общего профиля безопасности ММФ и натрия микофенолата без мониторинга нежелательных гастроинтестинальных явлений, то в последующих клинических исследованиях специальное внимание было уделено анализу эффективности конверсии с ММФ на микофенолат натрия у пациентов с нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В этих исследованиях было продемонстрировано как уменьшение частоты гастроинтестинальных нарушений, так и их выраженность после перевода с ММФ на микофенолат натрия [3, 8], что, в свою очередь, снижало потребность в изменении дозы микофенолатов. Это подтверждается и результатами одноцентрового ретроспективного исследования H. Sollinger [21], по данным которого ( $n = 1709$ ) частота уменьшения дозы у пациентов, получавших ММФ и микофенолат натрия, составила соответственно 74 и 64% ( $p = 0,0001$ ). Точно так же достоверно ниже при лечении микофенолатом натрия в сравнении с ММФ оказалась необходимость полной отмены препарата (28 vs 33%;  $p = 0,013$ ), что в конечном итоге отразилось и на результатах лечения. Частота морфологически подтвержденных кризов отторжения в этом исследовании также оказалась значимо ниже в группе пациентов, получавших микофенолат натрия (20 vs 30%,  $p < 0,001$ ). Схожие результаты были получены и в отечественном 3-месячном исследовании, по данным которого при стандартизации степени выраженности нежелательных гастроинтестинальных явлений констатируется достоверное

уменьшение степени их выраженности со стороны ЖКТ и соответственно улучшение качества жизни пациентов после конверсии с ММФ на микофенолат натрия [1].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности, безопасности и переносимости микофенолата натрия в кишечнорастворимой оболочке (майфортик) в комплексной иммуносупрессивной терапии у *de novo* реципиентов почечного трансплантата и у реципиентов, длительно получающих поддерживающую иммуносупрессию.

В настоящем сообщении мы представляем промежуточные результаты, полученные к 6 месяцам наблюдения, при общей планируемой 12-месячной длительности исследования.

## Материал и методы

В исследование в рамках мультицентровой наблюдательной программы были включены 183 реципиента аллогенной почки из 16 центров трансплантации России. Средний возраст больных составил  $38 \pm 11$  лет. В зависимости от сроков назначения микофенолата натрия пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 83 реципиента почечного трансплантата (муж. 56%), получавшие микофенолат натрия с момента операции (*группа de novo*). 19% пациентов трансплантация была выполнена от живого родственного донора. Начальная доза микофенолата натрия составляла 720 мг 2 раза в сутки.

Во 2-ю группу (*группа поддерживающей терапии*) были включены 100 пациентов (муж. 64%), которые либо длительно получали микофенолат натрия, либо были переведены на микофенолат натрия с ММФ или азатиоприна. 16% реципиентов имели родственный почечный трансплантат.

Конверсия на микофенолат натрия осуществлялась в среднем через  $57,3 \pm 48,6$  мес. (медиана 43,8 мес.) после ТП. Причинами перевода на микофенолат натрия в этой группе были:

- 1) нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне поддерживающей терапии ММФ (36% случаев);
- 2) наличие в анамнезе эпизодов снижения либо полной отмены ММФ вследствие его побочных гастроинтестинальных и других эффектов;
- 3) дисфункция почечного трансплантата на фоне поддерживающей терапии азатиоприном.

Пациенты получали микофенолат натрия в составе общепринятого трехкомпонентного режима иммуносупрессии, включавшего, помимо него, микроэмульсию циклоспорина (Сандимун Неорал) и кортикостероиды. Циклоспорин назначался в дозе, обеспечивающей целевой уровень препарата в крови при мониторинге  $C_0$  или  $C_2$ . Индукционная терапия проводилась по схеме, принятой в каждом конкретном центре трансплантации. Кризы отторжения купировали пульс-терапией метипредом, при стероид-резистентных кризах вводили антилимфоцитарный глобулин.

В соответствии с протоколом настоящей 12-месячной программы наблюдение включало 5 визитов (исходный, через 1, 3, 6 и 12 мес.), во время которых оценивались общеклиническое состояние пациента, нежелательные побочные явления терапии, клинико-лабораторные показатели, функциональное состояние почечного трансплантата и наличие/отсутствие кризов отторжения.

На данном, промежуточном этапе исследования эффективность иммуносупрессивной терапии оценивали по выживаемости реципиентов и трансплантатов через 6 мес.

лечения микофенолатом натрия и по частоте кризов отторжения. О безопасности и переносимости препарата судили по функциональному состоянию почечного трансплантата, которое оценивали по уровню креатинина в плазме крови и клиренсу креатинина, по частоте выявления нежелательных явлений, а также по частоте снижения дозы/отмены микофенолата натрия в ходе лечения. Среди нежелательных побочных явлений особое внимание уделяли желудочно-кишечным и гематологическим осложнениям, инфекциям и нарушению функции печени.

### Результаты исследования

В группе *de novo* выживаемость реципиентов и трансплантатов через 6 мес. после операции составила соответственно 98,7 и 98,7%. Кризы отторжения в этой группе были констатированы у 5 пациентов (6%) (табл. 1), из них в 2 случаях острое отторжение было подтверждено морфологически (Ia ст. и III ст. тяжести по Banff).

За период наблюдения умерла 1 пациентка с диабетической нефропатией. Причиной ее смерти явилось развитие сепсиса на фоне синдрома диабетической стопы. Один трансплантат был удален через 3 мес. после операции в связи с выявленным опухолевым процессом.

Уровень креатинина в плазме крови через 3 и 6 мес. наблюдения у пациентов с функционирующим трансплантатом составил соответственно  $120 \pm 32$  и  $124 \pm 38$  мкмоль/л, а клиренс креатинина в эти же сроки равнялся  $69 \pm 14$  и  $60 \pm 18$  мл/мин (табл. 2).

Анализ нежелательных явлений терапии микофенолатом натрия показал, что наиболее частыми из них были инфекции. Инфекции в *de novo* группе развивались у 44,5% больных, лейкопения – в 12% случаев. Частота гастроинтестинальных осложнений на фоне применения микофенолата натрия у *de novo* реципиентов почечного трансплантата была невелика и составила 7,2%, среди этих осложнений преобладала диарея – 6%. Еще у 6% реципиентов этой группы отмечались признаки печеночной дисфункции, сопровождавшиеся умеренным повышением уровня трансаминаз. В связи с развитием перечисленных выше осложнений у 7 (8,4%) больных доза майфортика была снижена в 2 раза, на фоне чего у подавляющего большинства реципиентов нежелательные явления регрессировали. В группе *de novo* микофенолат натрия полностью был отменен только у 1 (1,2%) больного в связи с развитием опухоли.

В группе *поддерживающей иммуносупрессии* выживаемость реципиентов за 6 мес. наблюдения составила 100%, а выживаемость почечных трансплантатов – 98% (табл. 3). 1 пациент (1%) перенес обратимый криз отторжения (I степень по Banff). У 4% реципиентов морфологически было диагностировано хроническое отторжение, вследствие которого у 2 (2%) пациентов рецидивировала терминальная ХПН.

За указанный период наблюдения в группе пациентов, получающих поддерживающую иммуносупрессию микофенолатом натрия, функция трансплантата оставалась стабильной. Уровень креатинина в плазме крови к началу исследования, через 3 и 6 мес. наблюдения составил соответственно  $146 \pm 51$ ,  $137 \pm 43$  и  $134 \pm 47$  мкмоль/л, а клиренс креатинина  $60 \pm 17$ ,  $66 \pm 15$  и  $62 \pm 20$  мл/мин соответственно (табл. 4). Таким образом, предварительные данные свидетельствуют о достаточной эффективности такого режима иммуносупрессии.

Инфекции в группе поддерживающей иммуносупрессии

были выявлены у 27% пациентов. Уменьшение частоты инфекционных осложнений в этой группе в сравнении с группой *de novo*, по-видимому, связано с менее интенсивной иммуносупрессией стероидами и ингибиторами кальциневрина в поздние сроки после операции при сохранении адекватной дозы микофеноловой кислоты. Повышение уровня трансаминаз было констатировано у 13% больных. Частота гастроинтестинальных нарушений наблюдалась у 10%, а лейкопения – у 11% реципиентов. С целью уменьшения нежелательных явлений в этой группе 13 (13%) больным доза микофенолата натрия снижалась, а у 3 из них в последующем препарат был отменен полностью вследствие развития ЦМВ-болезни (1 случай), диареи до 4 раз в сутки (2 эпизода) и стойкой лейкопении (1 случай). Из полученных данных следует, что возникновение нежелательных побочных эффектов микофенолата натрия может ограничивать

Таблица 1

### Эффективность и безопасность применения микофенолата натрия у *de novo* реципиентов почечного трансплантата (результаты 6 мес. наблюдения)

| Микофенолат натрия                 | Группа <i>de novo</i> (n = 83) |
|------------------------------------|--------------------------------|
| Выживаемость пациентов             | 98,7%                          |
| Выживаемость трансплантата         | 98,7%                          |
| Острое отторжение                  | 6%                             |
| Частота диареи                     | 6%                             |
| Лейкопения                         | 12%                            |
| Инфекции                           | 44,5%                          |
| Снижение дозы (всего)              | 8,4%                           |
| Снижение дозы в связи с диареей    | 1,2%                           |
| Отмена препарата (всего)           | 1,2%                           |
| Отмена препарата в связи с диареей | –                              |

Таблица 2

### Функция почечного трансплантата в группе *de novo* (результаты 6 мес. наблюдения)

| Группа <i>de novo</i> (n = 83)                  | Визит 2 (мес. 1) | Визит 3 (мес. 3) | Визит 4 (мес. 6) |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Уровень креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л) | $139 \pm 86$     | $120 \pm 32$     | $124 \pm 38$     |
| Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)        | $68 \pm 14$      | $69 \pm 14$      | $60 \pm 18$      |

Таблица 3

### Эффективность и безопасность применения микофенолата натрия у реципиентов почечного трансплантата, получающих поддерживающую иммуносупрессию (результаты 6 мес. наблюдения)

| Микофенолат натрия                 | Группа поддерживающей иммуносупрессии (n = 100) |
|------------------------------------|---|
| Выживаемость пациентов             | 100%  |
| Выживаемость трансплантата         | 98%   |
| Острое отторжение                  | 1%  |
| Частота диареи                     | 7%  |
| Лейкопения                         | 11%   |
| Инфекции                           | 27%   |
| Снижение дозы (всего)              | 13%   |
| Снижение дозы вследствие диареи    | 2%  |
| Отмена препарата (всего)           | 3%  |
| Отмена препарата вследствие диареи | 1%  |

**Функция почечного трансплантата в группе поддерживающей иммуносупрессии  
(результаты 6 мес. наблюдения)**

| Группа на поддерживающей иммуносупрессии (n = 100) | Визит 1 (исходно) | Визит 2 (мес. 1) | Визит 3 (мес. 3) | Визит 4 (мес. 6) |
|--|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| Уровень креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)    | 146 ± 51          | 143 ± 49         | 137 ± 43         | 134 ± 47         |
| Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)           | 60 ± 17           | 63 ± 18          | 66 ± 15          | 62 ± 20          |

его применение лишь у небольшого числа пациентов.

### Обсуждение

Применение микофенолата мофетила в комплексной иммуносупрессии после трансплантации почки позволило снизить частоту как ранних, так и поздних кризов отторжения и тем самым улучшило отдаленные результаты операции [10, 16, 18]. Однако широкое его использование ограничивается развитием нежелательных побочных явлений, которые наблюдаются в той или иной степени выраженности почти у половины пациентов и вызывают необходимость редуцировать дозу препарата либо полностью его отменить. В свою очередь, микофенолат натрия в кишечнорастворимой оболочке («майфортик»), благодаря способности высвободить микофеноловую кислоту в тонком кишечнике, характеризуется меньшей частотой и выраженностью нежелательных гастроинтестинальных явлений при эквивалентном с ММФ терапевтическом действии [2, 3, 8, 12]. Полученные нами предварительные (6 мес.) результаты 12-месячной наблюдательной программы подтвердили данные других авторов об эффективности микофенолата натрия в комплексной иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки [6, 19]. Выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов через 6 мес. после операции, достигающая в обоих случаях почти 99%, свидетельствует о том, что препарат у *de novo* реципиентов аллогенной почки характеризуется высокой иммуносупрессивной активностью. Кроме того, достаточно хорошая переносимость кишечнорастворимой формы микофеноловой кислоты реже приводит к необходимости снижения дозировки препарата либо его полной отмены, что, как известно, сопряжено с риском развития отторжения почечного трансплантата [7, 13, 17, 21]. В нашем наблюдении в группе *de novo* доза микофенолата натрия была редуцирована у 8,4% реципиентов почечного трансплантата, и только в 1,2% случаев препарат был отменен полностью из-за его побочных эффектов. При этом частота кризов отторжения в этой группе составила лишь 6%.

Использование микофенолата натрия в качестве поддерживающей иммуносупрессии в отдаленные сроки после операции также обеспечивало удовлетворительную выживаемость реципиентов и трансплантатов в течение 6 мес. наблюдения (100 и 98% соответственно). Точно так же, как и у *de novo* реципиентов, благодаря возможности поддержания терапевтических дозировок препарата, применение микофенолата натрия в позднем послеоперационном периоде предотвращает отторжение трансплантата и, как следствие, обеспечивает его стабильную функцию.

Таким образом, предварительные результаты исследований подтвердили данные других авторов о высокой эффективности и безопасности применения микофенолата натрия в качестве базисного иммуносупрессанта после трансплантации почки. Побочные эффекты препарата могут ограничивать его применение лишь у небольшого числа пациентов.

**Авторы выражают благодарность всем участникам данной наблюдательной программы, список которых приводится ниже:** Шаршаткин А.В. (Москва, ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова); Фокин С.В. (Москва, ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова); Пинчук А.В. (Москва, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского); Некипелова Е.В. (Белгородская областная клиническая больница); Курбангулов И.Р. (Уфа, Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова); Панышина Е.В. (Екатеринбург, Областная клиническая больница); Назаров А.В. (Екатеринбург, Городская клиническая больница № 40); Ковальчук Д.Е. (Тюмень, Областная клиническая больница); Галеев Ш.Р., Хасанова М.И. (Казань, Республиканская клиническая больница); Петрова Н.Ю., Петров Г.С. (Саратов, Областная клиническая больница); Попова С.И. (Самара, Клиника Самарского медицинского университета); Дюбанова Г.А., Галкина Е.В. (Новосибирск, Областная клиническая больница); Сальмайер А.А., Резник Я.Л. (Кемерово, Областная клиническая больница); Суслов Д.Н. (Санкт-Петербург, Городская клиническая больница № 31); Ульянкина И.В. (Санкт-Петербург, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе); Гринев К.М. (Ленинградская областная клиническая больница); Орлова Г.М. (Иркутск, Областная клиническая больница); Бевзенко А.Ю. (Хабаровск, Краевая клиническая больница № 1); Николаев А.В. (Якутск, Республиканская больница № 1); Прилуков Д.Б., Липатов К.С. (Н. Новгород, Больница Поволжского окружного медицинского центра).

### Литература

1. Столяревич Е.С., Ведерникова Р.Н., Томилина Н.А. Переносимость препаратов микофеноловой кислоты у пациентов с гастроинтестинальными побочными эффектами на поздних сроках после трансплантации почки // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 2. С. 2–7.
2. Arns W., Breuer S., Choudhury S. et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil // Clin Transplant. 2005. Vol. 19 (2). P. 199–206.
3. Bolin P., Tanriover B., Zibari G. et al. Improvement in 3-Month Patient-Reported Gastrointestinal Symptoms After Conversion From Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Renal Transplant Patients // Transplantation. 2007. Vol. 84 (11). P. 1443–1451.
4. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management // Drug Saf. 2001. Vol. 24 (9). P. 645.
5. Budde K., Bauer S., Hambach P. et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Mycophenolate Mofetil in Maintenance Renal Transplant Patients // American Journal of Transplantation. 2007. Vol. 7. P. 888–898.
6. Budde K., Curtis J., Knoll G. et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of 1-year study // Am J Transplant. 2004. Vol. 4. P. 237–243.
7. Bunnapradist S., Lentine K., Burroughs T. et al. Mycophenolate Mofetil Dose Reductions and Discontinuations after Gastrointestinal Complications Are Associated with Renal Transplant Graft Failure // Transplantation. 2006. Vol. 82 (1). P. 102–107.
8. Chan L., Mulgaonkar 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. Vol. 81 (9). P. 1290–1297.

9. *European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group*. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute re-rejection // *Lancet*. 1995. Vol. 345. P. 1321–1325.
10. *Gonwa T.A.* Mycophenolate mofetil for maintenance therapy in kidney transplantation // *Clin Transpl*. 1996. Vol. 10. P. 128–130.
11. *Hardinger K.L., Brennan D.C., Lowell J., Schnitzler M.A.* Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil // *Transpl Int*. 2004. Vol. 17 (10). P. 609–616.
12. *Hardinger K.L., Hebbar S., Bloomer T., Murillo D.* Adverse drug reaction driven immunosuppressive drug manipulations: a single-center comparison of enteric-coated mycophenolate sodium vs mycophenolate mofetil // *Clin Transplantation*. 2008. Vol. 22. P. 555–561.
13. *Knoll G.A., MacDonald I., Khan A., Van Walraven C.* Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation // *J Am Soc Nephrol*. 2003. Vol. 14 (9). P. 2381–2386.
14. *Legendre C., Cohen D., Zaier M. et al.* Efficacy and Safety of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in De Novo and Maintenance Renal Transplant Recipients: Pooled Data From Three 12-Month Multicenter, Open-Label, Prospective Studies // *Transplantation proceedings*. 2007. Vol. 39. P. 1386–1391.
15. *Nart A., Sipahy S., Aukas A. et al.* Efficacy and Safety of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in De Novo and Maintenance Renal Transplant Patients // *Transplantation proceedings*. 2008. Vol. 40. P. 189–192.
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. Vol. 69 (11). P. 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. Vol. 17 (3). P. 200–205.
18. *Salvadori M.* Long-term Administration of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Kidney Transplant Patients // *Transplantation proceedings*. 2005. Vol. 37. P. 909–911.
19. *Salvadori M., Holzer H., Mattor A. et al.* Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in *de novo* renal transplant patients // *Am J Transplant*. 2004. Vol. 4. P. 231–236.
20. *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. Vol. 60. P. 225–232.
21. *Sollinger H.* Myfortic vs CellCept: A Large, Single-Center Comparison // *ATC*. 2008. abstract 251215.

Получено 25.11.2009 – принято к печати 27.02.2010