

Porównanie farmakokinetyki i farmakodynamiki mykofenolanu mofetylu i soli sodowej kwasu mykofenolowego u chorych po transplantacji nerki

The comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate mofetil and mycophenolate sodium in renal transplant recipients

Joanna Sobiak¹, Maria Chrzanowska¹, Maciej Głyda², Paulina Szczepaniak¹,
Joanna Jabłońska¹

¹ Katedra Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Oddział Transplantologii i Chirurgii Ogólnej, Szpital Wojewódzki w Poznaniu

Streszczenie

Mykofenolan mofetylu (MMF) jest lekiem immunosupresyjnym stosowanym w zapobieganiu ostremu odrzuceniu przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu nerki, wątroby, trzustki i serca. Podawanie MMF wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego, za które odpowiedzialny jest aktywny metabolit MMF – kwas mykofenolowy (MPA). Wprowadzenie do leczenia soli sodowej kwasu mykofenolowego w postaci tabletek dojelitowych (EC-MPS) miało przyczynić się do zmniejszenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i poprawić jakość życia pacjentów. W pracy przedstawiono budowę chemiczną i właściwości fizykochemiczne MMF i EC-MPS, porównano farmakokinetykę i farmakodynamikę oraz wskazania terapeutyczne obu leków, jak również scharakteryzowano interakcje MPA z innymi lekami i opisano działania niepożądane występujące po podaniu EC-MPS lub MMF. Autorzy pracy uważają za celowe monitorowanie stężenia MPA podczas farmakoterapii pochodnymi MPA ze względu na znaczne zróżnicowanie farmakokinetyki MPA, obserwowane zarówno po podaniu MMF jak i EC-MPS, występowanie pewnych różnic w wartościach czasu potrzebnego do osiągnięcia stężenia maksymalnego (t_{max}), jak i stężenia przed podaniem kolejnej dawki leku (C_0), związanych z dojelitową otoczką EC-MPS, a porównywalną po podaniu obu leków ekspozycją na MPA, wyrażoną wartością pola powierzchni pod krzywą stężenie – czas (AUC). Terapeutyczne monitorowanie stężenia MPA nie jest rutynową metodą postępowania, stwierdzono jednak, że poprawia skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Ponadto wykazano, że stężenie C_0 MPA wykazuje małą korelację z AUC_{0-12h} MPA, ale odpowiednia jego wartość jest związana z niskim współczynnikiem ostrego odrzucania przeszczepu, jak również możliwy jest związek między stężeniem MPA i toksycznością pochodnymi MPA, co dodatkowo podkreśla potrzebę monitorowania stężenia MPA podczas terapii MMF i EC-MPS. (*Farm Współ* 2013; 6: 1-11)

Słowa kluczowe: mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego, kwas mykofenolowy, farmakokinetyka, farmakodynamika, transplantacja nerki

Summary

Mycophenolate mofetil (MMF) is an immunosuppressive drug used in the prevention of acute organ rejection after kidney, liver, pancreas and heart transplantation. MMF administration is associated with adverse effects, particularly on the gastrointestinal tract, which are caused by the active metabolite of MMF - mycophenolic acid (MPA). To reduce the adverse effects on the gastrointestinal tract and improve the quality of patients' life sodium salt of mycophenolic acid in the form of enteric-coated tablets (EC-MPS) was developed. The paper presents the chemical structure and physicochemical properties of MMF and EC-MPS, the comparison of the pharmacokinetic

ics and pharmacodynamics and the therapeutic indications of both drugs, as well as the interactions of MPA with other drugs and also describes the adverse effects occurring after EC-MPS or MMF administration. The authors of the paper consider MPA monitoring appropriate during the pharmacotherapy with MPA derivatives due to the considerable variability of MPA pharmacokinetics observed after MMF as well as EC-MPS administration, certain differences in the values of the time required to reach the peak concentration (T_{max}) and the concentration before the next dose (C_0), related with the enteric coating EC-MPS, and comparable MPA exposure for both drugs, expressed as the value of the area under the concentration - time curve (AUC). MPA monitoring is not a routine procedure, it was found, however, that it improves the effectiveness and safety of the treatment. It was also proved that the concentration of MPA C_0 correlates poorly with the MPA AUC_{0-12h} , but the appropriate C_0 value is associated with low rate of acute allograft rejection, as well as the relationship between the MPA concentration and MPA derivatives toxicity is possible, which further emphasizes the need for monitoring MPA concentration during MMF as well as EC-MPS treatment. (*Farm Współ* 2013; 6:1-11)

Keywords: mycophenolate mofetil, sodium salt of mycophenolic acid, mycophenolic acid, pharmacokinetics, pharmacodynamics, renal transplantation

Wstęp

Mykofenolan mofetylu (MMF), wprowadzony do leczenia w połowie lat 90, jest stosowany u pacjentów po transplantacji nerki, wątroby, trzustki i serca w kombinacji z inhibitorami kalcyneuryny oraz kortykosteroidami [1]. Lek wykazuje skuteczniejsze działanie w zapobieganiu ostremu odrzuceniu przeszczepu, niż stosowana wcześniej azatiopryna. Podawanie MMF może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego oraz zakażeń oportunistycznych i cytopenii. W takich przypadkach pacjentom zazwyczaj zredukowano dawki MMF bądź przerywano leczenie, co zwiększało ryzyko epizodów odrzucania przeszczepu z równoczesnym skróceniem czasu jego funkcjonowania u biorcy. Wprowadzona do leczenia w 2004 r. sól sodowa kwasu mykofenolowego w postaci tabletek dojelitowych (EC-MPS) miała zmniejszyć działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i poprawić jakość życia pacjentów [2,3].

Terapeutyczne monitorowanie leku pozwala ustalić dawki tak, by stężenia leków we krwi osiągnęły zakres charakteryzujący się zarówno skutecznością działania jak i małym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych. Monitorowanie kwasu mykofenolowego (MPA), aktywnego metabolitu MMF i substancji czynnej dla EC-MPS, oparte na oznaczaniu stężeń w osoczu, nie jest rutynową metodą postępowania, stwierdzono jednak, że poprawia skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii pochodnymi MPA ze względu na duże zróżnicowanie międzyosobnicze stężeń MPA przed podaniem kolejnej dawki leku (C_0) oraz małą

korelację C_0 MPA z polem powierzchni pod krzywą stężenia w funkcji czasu (AUC_{0-12h}) MPA. Wykazano, że terapeutyczne monitorowanie MPA poprawia jego skuteczność w ciągu pierwszych 3 miesięcy po transplantacji. Dalsze badania są jednak potrzebne dla oceny przydatności terapeutycznego monitorowania MPA w optymalizacji leczenia MMF w późnym okresie po transplantacji [1,4,5].

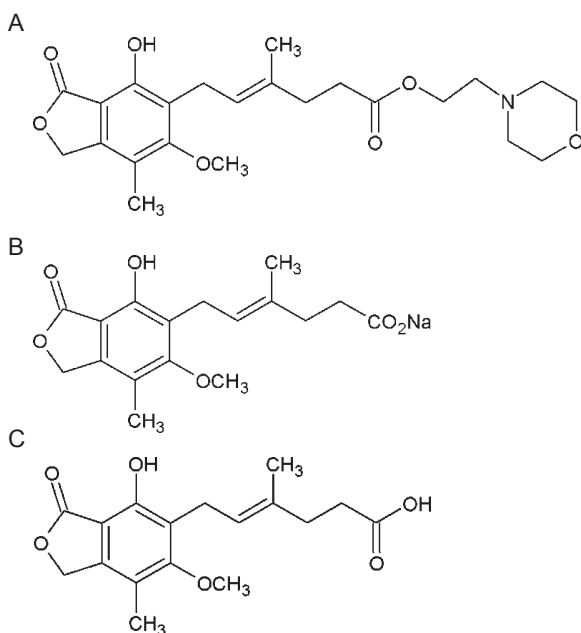
Budowa chemiczna i właściwości fizykochemiczne MMF i EC-MPS

MMF jest półsyntetycznym estrem 2-morfolinoetylowym MPA [2], natomiast EC-MPS zawiera MPA w postaci czynnej, w której grupa mofetylu jest zastąpiona sodem. Pod względem chemicznym MMF to (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroksy-6-metoksy-7-metylo-3-okso-5-izobenzofuranylo)-4-metylo-4-heksonian 2-morfolinoetylu, a EC-MPS jest solą sodową kwasu (E)-6-(4-hydroksy-6-metoksy-7-metylo-3-okso-1,3-dihydroizobenzofuran-5-yl)-4-metyloheks-4-enowego (rycina 1) [3,5].

EC-MPS charakteryzuje się mniejszą masą molową niż MMF, odpowiednio 342,32 g/mol i 433,50 g/mol dla EC-MPS i MMF, w związku z czym tabletki EC-MPS są o około 1/3 mniejsze [7].

Porównanie farmakokinetyki MMF i EC-MPS

MMF może być podawany dożylnie lub doustnie w postaci kapsułek, tabletek lub zawiesiny (nazwa handlowa CellCept®) [8]. Sól sodowa kwasu mykofenolowego występuje wyłącznie w postaci tabletek



Rycina 1. Wzory strukturalne MMF (A), EC-MPS (B) i MPA (C) [6,7]

Figure 1. Chemical structures of MMF (A), EC-MPS (B) and MPA (C) [6,7]

dojelitowych o opóźnionym uwalnianiu, zawierających czynny terapeutycznie MPA (nazwa handlowa Myfortic®). Dawka 720 mg EC-MPS jest równoważna dawce 1000 mg MMF [2].

Zarówno MMF jak i EC-MPS charakteryzuje duża zmienność międzyosobnicza ich farmakokinetyki [9,10].

Farmakokinetyka MPA po podaniu MMF jak również EC-MPS jest liniowa w zakresie standardowo stosowanych dawek [11,12].

▪ Absorpcja

Po podaniu doustnym MMF jest wchłaniany w żołądku, a następnie szybko i całkowicie hydrolizowany przez esterazy osoczowe i tkankowe do aktywnego metabolitu MPA [4,8].

Po doustnym podaniu EC-MPS, MPA uwalnia się w środowisku jelita cienkiego (przy pH 6,0-6,8) i jest prawie całkowicie wchłaniany (93%) [7,11]. Z tego względu przyjmowanie leku w całości, zachowując jego dojelitowy charakter, umożliwia przejście postaci nierozpuszczonej do jelita cienkiego [2]. Zastosowanie otoczki dojelitowej w przypadku EC-MPS i różne

miejsca wchłaniania obu leków skutkują wolniejszą absorpcją EC-MPS w porównaniu do MMF. Mediana czasu (t_{max}) potrzebnego do osiągnięcia stężenia maksymalnego (C_{max}) jest ponad dwukrotnie dłuższa dla EC-MPS w porównaniu do MMF, odpowiednio 2 h i 0,75-1 h [2,6,7,13,14]. Wartości C_{max} MPA są zazwyczaj porównywalne po podaniu obu leków [15]. Według niektórych autorów, w przypadku EC-MPS obserwowane jest jednak większe zróżnicowane C_{max} MPA, co prawdopodobnie związane jest z postacią leku [6].

Poza t_{max} , EC-MPS wykazuje również większe o około 30% wartości C_0 niż MMF, co jest związane z jego opóźnionym wchłanianiem [9,13,15]. Biodostępność MPA jest większa po doustnym podaniu MMF niż po podaniu EC-MPS i wynosi odpowiednio 94% i 72% [2].

Pomimo różnic w wartościach t_{max} i C_0 , wykazano, że ekspozycja na MPA wyrażona wartością AUC jest porównywalna po podaniu EC-MPS i MMF [6,7]. U pacjentów stosujących MMF lub EC-MPS wykazano, że z wyjątkiem t_{max} i C_0 wartości parametrów farmakokinetycznych MPA, glukuronidu MPA (MPAG) i acylowego MPAG (AcMPAG) są podobne dla obu leków. Po podaniu MMF, C_{max} MPAG jest osiągnięte szybciej niż po podaniu EC-MPS (odpowiednio 1 h i 3 h dla MMF i EC-MPS).

Niewielkie różnice w farmakokinetyce obu leków nie mają wpływu na stężenie minimalne (C_{min}) MPA, co wskazuje na brak kumulacji MPA podczas leczenia EC-MPS [13].

Pokarm nie wpływa na całkowitą ekspozycję leku. Zaobserwowano jednak, że podawanie EC-MPS z posiłkiem wysokotłuszczowym zmniejsza C_{max} o 33% oraz opóźnia t_{max} średnio o 5 godzin. Chociaż efekt ten nie jest uważany za istotny klinicznie, w Stanach Zjednoczonych zaleca się pacjentom przyjmowanie EC-MPS 1 godzinę przed lub 2 godziny po spożyciu posiłku. W przypadku pacjentów z Unii Europejskiej stosuje się zasadę podawania leku zawsze z pokarmem lub bez, w zależności od preferencji chorego [1,2,6].

▪ Dystrybucja

W stanie stacjonarnym objętość dystrybucji MPA po podaniu EC-MPS lub MMF wynosi 54 l [2,3,11], a w fazie eliminacji wzrasta do 112 l [11]. MPA i MPAG wiążą się z albuminami osocza odpowiednio w 98% i 82% [2].

Za działanie farmakologiczne odpowiada wolny, niezwiązany z białkami MPA (fMPA) [2]. Wykazano,

że stopień wiązania MPA z białkami i ułamek wolnej frakcji są takie same zarówno dla MMF jak i dla EC-MPS [13]. Choroby zmieniające właściwości białek wiążących, takie jak mocznica, hypoalbuminemia i przewlekłe choroby wątroby prowadzą do wzrostu stężenia fMPA w osoczu, przyczyniając się do zwiększenia toksyczności MMF. Ponadto, jednoczesne stosowanie leków, które wiążą się silnie z białkami (np. warfaryna, kwas acetylosalicylowy) może nasilać ryzyko zatrucia w wyniku zmniejszenia wiązania MPA z albuminami i wzrostu fMPA [2]. U pacjentów z osłabioną funkcją przeszczepionej nerki zmniejsza się wydalanie MPAG, który w dużych stężeniach może wypierać MPA z jego połączeń białkowych, powodując wzrost stężenia fMPA [3].

▪ Eliminacja

MPA, zarówno po podaniu MMF, jak i po uwolnieniu z EC-MPS w jelicie cienkim, jest metabolizowany do MPAG przy udziale glukuronylotransferazy głównie w wątrobie, w mniejszym stopniu w nerkach i przewodzie pokarmowym, a następnie jest wydzielany do żółci i moczu. Metabolit ten nie wykazuje aktywności farmakologicznej [6,7,12]. U stabilnych pacjentów po transplantacji nerki otrzymujących jednocześnie cyklosporynę (CsA), około 28% doustnej dawki EC-MPS jest przekształcane do MPAG [7].

MPAG podlega recyrkulacji jelitowo-wątrobowej. W jelicie jest hydrolizowany do MPA przy udziale β -glukuronidazy i ponownie wchłaniany do krwiobiegu, co prowadzi do wystąpienia drugiego pikę stężenia (C_{max2}) MPA w osoczu po około 6-8 godzinach od podania leku [2,6,7].

Dalszymi metabolitami powstającymi w mniejszym stopniu są AcMPAG i fenylowy glukozyd [7]. Wykazano, że w stanie stacjonarnym AUC MPAG było 90 razy większe niż AUC AcMPAG. Stosunek molowych C_{min} MPA do AcMPAG wynosił 4:1, co sugeruje większy udział MPAG w metabolizmie MPA [13].

W przeciwieństwie do MPAG, AcMPAG jest aktywnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu (IMPDH) i jest odpowiedzialny za ok. 14% aktywności terapeutycznej leku [6]. Zakłada się również możliwość wpływu AcMPAG na działania niepożądane leku obserwowane ze strony przewodu pokarmowego. Pomimo braku badań dla EC-MPS, zakłada się, że MPAG i AcMPAG powstają w podobnych ilościach po podaniu MMF jak również EC-MPS [7].

MPA jest eliminowany głównie przez nerki. Po podaniu doustnym EC-MPS znakowanego radioizotopem stwierdzono, że większość podanej dawki leku jest wydalana z moczem głównie jako MPAG (> 60%) i tylko ok. 3% jako MPA. Średni klirens nerkowy dla MPA i MPAG wynosi odpowiednio 140 ml/min i 15,5 ml/min. Średni czas biologicznego półtrwania fazy β dla MPA waha się od 8 do 16 godzin, a dla MPAG od 13 do 17 godzin, co pozwala podawać lek dwa razy na dobę w celu utrzymania odpowiedniego stężenia w osoczu [6].

Farmakodynamika MMF i EC-MPS

▪ Mechanizm działania

Mechanizm działania MPA polega na hamowaniu syntezy DNA i proliferacji limfocytów T i B. MPA jest silnym, selektywnym, odwracalnym i niekompetywnym inhibitorem IMPDH, katalizującym utlenianie inozyno-5'-monofosforanu (IMP) do ksantozyno-5'-monofosforanu (XMP) z jednoczesną redukcją dinukleotydu nikotynamidoadeninowego [2,6]. XMP jest pośrednim metabolitem w biosyntezie guanozynotriofosforanu (GTP) [2], wykorzystywanego przez limfocyty w mitogennej transformacji [11]. Jest to wstępny etap ograniczający produkcję *de novo* nukleotydów guanozyny, niezbędnych do proliferacji komórek. MPA wykazuje duże powinowactwo do izoenzymu IMPDH typu II, odgrywającego podstawową rolę w proliferacji limfocytów. W efekcie MPA wpływa cytotoksycznie na limfocyty T i B, które potrzebują GTP do syntezy *de novo* nukleotydów guanozyny, podczas gdy komórki innego typu mogą powtórnie wykorzystywać zasady purynowe w alternatywnych szlakach rezerwowych [6].

Immunosupresyjne działanie MMF i EC-MPS zależy od stopnia hamowania IMPDH przez MPA [6,15]. Większe wartości C_0 w przypadku EC-MPS wiążą się z silniejszą supresją IMPDH (5,4 nmol/h/mg dla EC-MPS w porównaniu z 9,8 nmol/h/mg dla MMF), natomiast najmniejsza w ciągu dnia aktywność IMPDH i maksymalny stopień zahamowania enzymu IMPDH są podobne w przypadku tych dwóch leków [7,11]. U stabilnych pacjentów po transplantacji nerki otrzymujących 720 mg EC-MPS lub 1000 mg MMF dwa razy na dobę wykazano, że maksymalna wartość hamowania IMPDH przez MPA wynosi odpowiednio 84% i 85%, a stężenie, przy którym 50% aktywności enzymu zostało zahamowane wynosiło odpowiednio 4,2 μ g/ml i 3,6 μ g/ml po podaniu EC-MPS i MMF [6,15].

Silniejsze hamowanie aktywności IMPDH u chorych stosujących EC-MPS w porównaniu z chorymi leczonymi MMF może mieć związek z lepszą funkcją przeszczepionego narządu [16].

▪ **Inne działania MPA**

Poza działaniem immunosupresyjnym, MPA przypisuje się również działanie przeciwzapalne, co umożliwia zastosowanie MMF w wielu innych stanach chorobowych. Efekt przeciwzapalny jest prawdopodobnie spowodowany hamowaniem osteopontyny, zaburzeniem migracji komórek T przez śródbłonek oraz zahamowaniem aktywności leukocytów w miejscu występowania stanu zapalnego [7].

MPA wykazuje także zdolność do zapobiegania powstawaniu przeciwciał produkowanych przez limfocyty B i hamuje wytwarzanie limfocytów, monocytów oraz glikoprotein istotnych w rozwoju procesu zapalnego w komórkach śródbłonek allogenicznego przeszczepu. Wymienione mechanizmy pozwalają zapobiegać stanom zapalnym, które powodują miażdżycę naczyń nerkowych, zwłóknienie śródmiąższowe, stwardnienie kłębuszków nerkowych, zanik kanalików i pogorszenie funkcji nerek. Wymienione schorzenia charakteryzują przewlekłe odrzucanie przeszczepu [6].

W modelu szurzej nerki, EC-MPS w skojarzeniu z CsA zapobiegał różnym zmianom histologicznym, które towarzyszą ostremu odrzucaniu, co sugeruje, że lek ten może hamować występowanie przewlekłej waskulopatii przeszczepu. U myszy EC-MPS powodował spadek produkcji przeciwciał [11]. Ponadto stwierdzono, że MPA zmniejsza liczbę cytokin pochodzących z makrofagów i leukocytów oraz czynników wzrostu. Podawanie MMF z antagonistą receptora angiotensyny II zatrzymuje uszkodzenia powstałe w szcążkowej nerce i chroni przed przewlekłym odrzucaniem i toksycznością CsA [7].

Wskazania terapeutyczne dla MMF i EC-MPS

MMF jest stosowany w schematach immunosupresji, w skojarzeniu z CsA lub takrolimusem (Tac) i kortykosteroidami, w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca, trzustki lub wątroby [1].

Trwają badania nad stosowaniem MMF w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym bądź immunologiczno-zapalnym, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy,

twardzina układowa, miopatia zapalna i wiele innych [17].

EC-MPS jest obecnie zarejestrowany wyłącznie w profilaktyce odrzucania u biorców allogenicznych przeszczepów nerki w skojarzeniu z CsA i kortykosteroidami [6]. Od kilku lat prowadzone są jednak badania nad możliwością bezpiecznego stosowania EC-MPS u pacjentów po transplantacji serca [18] i wątroby [19] oraz w różnych chorobach autoimmunologicznych, np. w podostrej postaci skórnej tocznia rumieniowatego [20].

Porównanie interakcji MPA z innymi lekami po podaniu MMF lub EC-MPS

Ze względu na tę samą substancję aktywną dla EC-MPS i MMF [3] interakcje obserwowane dla MMF mogą również występować podczas leczenia pacjentów EC-MPS.

▪ **Interakcje na etapie wchłaniania**

Przyjmowanie leków zubożających kwas solny zawierających magnez lub glin zmniejsza wchłanianie, a tym samym biodostępność MMF i EC-MPS. W wyniku jednoczesnego podania leków z grupy antacida z MMF lub EC-MPS następuje spadek C_{max} MPA i jego AUC. Z tego względu zaleca się stosowanie tych leków tylko sporadycznie, przez krótki okres i nie jednocześnie z MMF lub EC-MPS [2,6,21].

Ostatnie badania wskazują, że terapia inhibitorami pompy protonowej wywiera wpływ na ekspozycję MPA po podaniu MMF. Jednoczesne stosowanie pantoprazolu istotnie zmniejsza ekspozycję MPA u pacjentów przyjmujących MMF. W wyniku tej interakcji następuje spadek C_{max} MPA o 57% i AUC_{0-12h} MPA o 27%. Podobnej zależności nie stwierdzono dla farmakokinetyki EC-MPS. Biorąc pod uwagę, że ekspozycja MPA koreluje z częstością występowania ostrego odrzucania przeszczepionej nerki, przedstawione wyniki mogą mieć duże znaczenie kliniczne. Pantoprazol w połączeniu z MMF może powodować niewystarczającą ekspozycję organizmu na MPA, zwiększając ryzyko niepowodzenia leczenia [22].

Podobne badania przeprowadzono dla innych inhibitorów pompy protonowej: lansoprazolu i rabeprazolu. Wykazano, że jednoczesne stosowanie lansoprazolu z MMF i Tac obniża stopień ekspozycji organizmu na MPA. W badaniach klinicznych nad MPA wykazano, że podawanie 30 mg lansoprazolu u szybkich metabolizerów CYP2C19 lub u osób wyka-

zujących polimorfizm genetyczny MDR1 C3435T zmniejsza C_{max} MPA o 30% i jego AUC_{0-12h} o 25% w porównaniu do grupy kontrolnej. Zmiany zauważono w AUC_{0-6h} , a nie w AUC_{6-12h} , co może świadczyć o zmniejszonym stopniu wchłaniania MPA u pacjentów podczas leczenia podtrzymującego po transplantacji nerki. Podczas stosowania rabeprazolu łącznie z MMF nie wykazano mniejszych stężeń MPA, co sugeruje, że efekt ten może być specyficzny dla lansoprazolu [23].

▪ Interakcje na etapie metabolizmu

Na etapie metabolizmu EC-MPS wykazuje interakcje z inhibitorami kalcyneuryny i kortykosteroidami [3].

U chorych, którym podawano EC-MPS z CsA obserwowano mniejsze stężenia MPA oraz spadek biodostępności MPA średnio o 30% [14], co może świadczyć o hamowaniu wydzielania MPAG z żółci i tym samym o zmniejszeniu recyrkulacji jelitowo-wątrobowej [6]. Tac prawdopodobnie nie ma wpływu na recyrkulację jelitowo-wątrobową, co oznacza, że pacjenci otrzymujący EC-MPS w skojarzeniu z Tac powinni wykazywać większą ekspozycję na MPA niż chorzy stosujący schemat EC-MPS z CsA [6,24]. Potwierdzają to przeprowadzone badania randomizowane. U pacjentów po transplantacji nerki otrzymujących EC-MPS dwa razy dziennie w dawce 720 mg wraz z CsA lub Tac wykazano, że przy podawaniu leku z Tac AUC MPA jest o 19% większe niż przy podawaniu z CsA (odpowiednio 58,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 47,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Wartość AUC MPAG była mniejsza o prawie 31% u pacjentów otrzymujących jednocześnie MMF i Tac w porównaniu z podawaniem MMF i CsA (odpowiednio 760 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 1104 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) [2]. Tac prawdopodobnie wpływa na glukuronidację i powoduje większe wartości C_0 MPA w porównaniu z CsA [3]. Wykazano natomiast, że zamiana Tac na ewerolimus nie ma wpływu na farmakokinetykę EC-MPS. Istotne znaczenie ma jednak zastąpienie CsA ewerolimusem, ponieważ zamiana ta powoduje wzrost AUC MPA o 55%. Jednoczesny spadek aktywności IMPDH w tym przypadku o 59% wskazuje na istotność monitorowania terapii EC-MPS w połączeniu z ewerolimusem [6].

Kortykosteroidy indukują transferazę urydynodifosfoglukuronową, co powoduje, że w przypadku wycofania kortykosteroidów obserwuje się wzrost C_0 i AUC MPA [3].

▪ Interakcje dotyczące recyrkulacji jelitowo-wątrobowej

Niektóre leki m. in. żywice jonowymienne (cholestyramina) oraz inne środki wiążące kwasy żółciowe (kolestipol, kolesewelam) hamują recyrkulację jelitowo-wątrobową MPA, przez co zmniejszają biodostępność MPA i AUC MPA. Należy więc unikać jednoczesnego podawania obu leków ze względu na możliwość zmniejszenia skuteczności EC-MPS [2,3].

▪ Interakcje na etapie wydalania

Na etapie eliminacji EC-MPS podlega interakcjom z takimi lekami jak gancyklowir i acyklowir z powodu konkurencji z MPAG o wydzielanie w kanalikach nerkowych. Interakcja ta może prowadzić do wzrostu stężenia MPAG i/lub acyklowiru i gancyklowiru we krwi. W przypadku zaburzeń czynności nerek może to być istotne klinicznie i dlatego w celu ograniczenia działań niepożądanych należy monitorować terapię podczas stosowania tych leków i oznaczać poziom erytrocytów [2,3,6].

▪ Inne interakcje

EC-MPS może obniżać skuteczność doustnej antykoncepcji. Jednoczesne podawanie EC-MPS z lewonogestrellem zmniejsza średnią wartość AUC lewonogestrelu o 15%. W przypadku stosowania obu tych preparatów zaleca się ostrożność [11].

Ze względu na ryzyko mielosupresji nie zaleca się łącznego stosowania EC-MPS z azatiopryną, ponieważ oba leki hamują metabolizm puryn [6].

Podczas leczenia EC-MPS należy również unikać stosowania szczepionek zawierających żywe atenuowane komórki, ponieważ istnieje możliwość zmniejszenia ich skuteczności [3].

Porównanie częstości występowania działań niepożądanych po podaniu EC-MPS i MMF

Zarówno EC-MPS, jak i MMF mogą powodować wystąpienie podobnych działań niepożądanych ze względu na ten sam aktywny metabolit (MPA) dla obu leków [3].

▪ Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego

W 12-miesięcznych badaniach przeprowadzonych u pacjentów po transplantacji *de novo* i w leczeniu podtrzymującym po transplantacji nerki, jak również po 3 miesiącach leczenia wykazano podobny profil tole-

rancji EC-MPS i MMF [11,25,26], pomimo że otoczka dojelitowa MPS miała wpłynąć na zmniejszenie działań niepożądanych związanych z podrażnieniem górnego odcinka przewodu pokarmowego po podaniu MMF [25,26].

Do najczęściej występujących działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego podczas leczenia MMF lub EC-MPS należą: nudności, biegunka lub zaparcia, niestrawność, refluks żołądkowo-jelitowy, wymioty oraz ból w nadbrzuszu i podbrzuszu [25,27].

Zgodnie z piśmiennictwem, u pacjentów przyjmujących EC-MPS zmniejszenie dawki i/lub przerwanie leczenia z powodu zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego było konieczne u 8% chorych [25]. Działania takiego wymagało 16,2% pacjentów w ciągu pierwszych 12 miesięcy po transplantacji nerki oraz 1,9-2,2% chorych, którzy otrzymywali immunosupresyjną terapię podtrzymującą [27,28].

Po 3 miesiącach stosowania MMF i EC-MPS w skojarzeniu z kortykosteroidami i CsA działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego wystąpiły odpowiednio w 26,4% i w 20,9% przypadków [11]. Po 12 miesiącach stosowania EC-MPS częstość występowania zaburzeń gastrycznych wynosiła 30% [25] oraz 12% i 14% u pacjentów *de novo* i leczonych przewlekłe w 24-miesięcznych badaniach klinicznych [6]. W badaniach prospektywnych wielośrodkowych i analizie zbiorczej u pacjentów po transplantacji *de novo* leczonych EC-MPS działania niepożądane związane wyłącznie z układem pokarmowym o różnym stopniu nasilenia wynosiły odpowiednio 23,5% i 77,6% [27,28].

U pacjentów po transplantacji nerki, u których wystąpiły działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego wykazano, że zamiana MMF na EC-MPS znacznie zredukowała średnie i ciężkie objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i polepszyła komfort życia pacjentów [29].

▪ Zaburzenia hematologiczne

EC-MPS może powodować leukopenię i niedokrwistość. W badaniach klinicznych zaburzenia hematologiczne obserwowano z podobną częstotliwością, niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali początkowo EC-MPS czy MMF [6]. Częstość występowania neutropenii po 3 miesiącach stosowania EC-MPS i MMF nie różniła się istotnie i nie zmieniała się przez cały okres badania, które trwały 12 miesięcy [25].

W jednym z badań klinicznych III fazy, częstość występowania leukopenii i niedokrwistości

u chorych przyjmujących EC-MPS wynosiła odpowiednio 19,2% i 21,6% [2]. W badaniu u pacjentów *de novo* po transplantacji nerki otrzymujących EC-MPS niedokrwistość wystąpiła u 7% pacjentów, leukopenia u 14%, neutropenia u 3% i małopłytkowość u 1% chorych. W przypadku 24-miesięcznego leczenia, działania te wystąpiły w następujących procentach: anemia u 8% chorych, leukopenia u 7%, neutropenia lub trombocytopenia u 1% pacjentów [6].

▪ Nowotwory i zakażenia oportunistyczne

Leczenie immunosupresyjne za pomocą MMF jak również EC-MPS oraz innymi lekami z tej grupy może prowadzić do zwiększonej podatności na zakażenia i rozwój chłoniaków oraz innych nowotworów. Zwiększone ryzyko wynika raczej ze stopnia intensywności terapii i czasu jej trwania niż ze stosowania konkretnego leku immunosupresyjnego. Ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworów skóry zaleca się noszenie odzieży ochronnej i stosowanie filtrów przeciwsłonecznych [6].

Zakażenia oportunistyczne i nowotwory mogą stać się potransplantacyjnym problemem, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, którzy są narażeni na większe ryzyko występowania działań niepożądanych. Do najczęstszych infekcji oportunistycznych u chorych po transplantacji nerki *de novo*, otrzymujących EC-MPS wraz z innymi lekami immunosupresyjnymi należy wirus cytomegalii. W dwóch badaniach klinicznych III fazy, skala zakażenia wirusem cytomegalii wahała się w granicach od 1,9% u pacjentów *de novo* do 21,6% u pacjentów po 12 miesiącach leczenia [25,26]. Podczas stosowania immunosupresyjnej terapii podtrzymującej za pomocą MMF lub EC-MPS u kilku pacjentów obserwowano rozwój chłoniaka lub nieczerniakowego raka skóry [6]. Spośród 213 pacjentów otrzymujących EC-MPS u jednego pacjenta wykryto mięsaka Kaposiego [26].

▪ Inne działania niepożądane

Poważne działania niepożądane po transplantacji *de novo* wystąpiły u 54,9% leczonych EC-MPS i 53,8% leczonych MMF, w tym poważne zakażenia wystąpiły u 22,1% leczonych EC-MPS i 27,1% leczonych MMF. Stosowanie EC-MPS wiąże się z około 7,8% mniejszą częstością występowania poważnych infekcji u pacjentów leczonych przewlekłe w porównaniu z MMF (odpowiednio 8,8% i 16% dla EC-MPS i MMF). Zakażenia płuc u pacjentów *de novo* przyjmujących EC-MPS

występują o 3,8% rzadziej w porównaniu z chorymi leczonymi MMF (odpowiednio 0,5% i 4,3% dla EC-MPS i MMF) [25,26]. W 12-miesięcznym badaniu u pacjentów leczonych przewlekłe poważne działania niepożądane miały miejsce u 23,3%, ciężkie zakażenie u 8,8%, a zapalenie płuc u 1,9% leczonych EC-MPS [25].

▪ Wpływ EC-MPS na płodność oraz jego stosowanie podczas ciąży i karmienia piersią

Stosowanie EC-MPS lub MMF może powodować wystąpienie wad rozwojowych u płodu. Zgłoszono pewną liczbę przypadków niemowląt urodzonych z rozszczepem wargi i podniebienia, wadami rozwojowymi, zniekształceniem ucha zewnętrznego, wadami kanału słuchowego zewnętrznego, deformacją żuchwy i hiperteloryzmem po stosowaniu MMF.

Dotychczas brak jest jednak informacji o wystąpieniu podobnych wad rozwojowych związanych ze stosowaniem EC-MPS. Jednak ze względu na obserwowane działania teratogenne MMF kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące EC-MPS muszą stosować antykoncepcję. Zaleca się wykonywanie testu ciążowego przed terapią EC-MPS, w celu wykluczenia ewentualnej ciąży. Skuteczna antykoncepcja powinna być stosowana przed rozpoczęciem leczenia, podczas terapii i 6 tygodni po jej zakończeniu. Stosowanie EC-MPS w okresie ciąży powinno zostać ograniczone do przypadków, gdy brak jest alternatywnych metod leczenia lub gdy korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy MPA przenika do mleka matki, jednak w związku z prawdopodobnym przechodzeniem EC-MPS do mleka matki lek jest w Unii Europejskiej przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią, natomiast w Stanach Zjednoczonych zaleca się rozważenie zaprzestania karmienia piersią, gdy pacjentka jest w trakcie terapii [6].

Terapeutyczne monitorowanie MMF i EC-MPS

Terapeutyczne monitorowanie leku pozwala ustalić dawki tak, by stężenia leków we krwi osiągnęły zakres charakteryzujący się zarówno skutecznością działania jak i małym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych [1]. MMF oraz EC-MPS są zazwyczaj podawane w ustalonych dawkach bez rutynowego monitorowania stężenia MPA [9], ponieważ nie ma obecnie spójnych danych dotyczących monitorowania EC-MPS jak i MPA [2]. Ostatnio obserwuje się jednak

zwiększone zainteresowanie terapeutycznym monitorowaniem terapii MMF jak i EC-MPS, pomimo że korzyści z tego postępowania są nadal kontrowersyjne i podlegają ciągłym dyskusjom [9].

Monitorowanie MPA, będące obiektywną metodą doboru odpowiedniej dawki dla danego pacjenta, opiera się na oznaczaniu stężeń w osoczu techniką immunologiczno-enzymatyczną (EMIT) lub metodą HPLC [1,21]. Wyniki otrzymane w analizie EMIT są większe niż w metodzie HPLC ze względu na oznaczanie stężeń zarówno MPA, jak i AcMPAG. Z tego względu za metodę referencyjną uznaje się metodę HPLC [21,30].

Stwierdzono, że monitorowanie terapii poprawia skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii pochodnymi MPA [1,30]. Niektórzy badacze zalecają monitorowanie MPA podczas stosowania MMF ze względu na duże zróżnicowanie wewnątrz- jak i międzyosobnicze jego farmakokinetyki, obserwowany niski współczynnik ostrego odrzucania przeszczepu przy zachowaniu odpowiedniego stężenia MPA, jak również możliwym związkiem między stężeniem leku a jego toksycznością [21,31]. Wykazano, że terapeutyczne monitorowanie MPA poprawia skuteczność terapii w ciągu pierwszych 3 miesięcy po transplantacji, ponieważ we wczesnym okresie po transplantacji obserwuje się małą wartość AUC MPA a monitorowanie leczenia można pomóc w optymalizacji terapii MMF w późnym okresie po transplantacji [1,30,31].

Obecnie występuje jednak szereg niejasności, co do terapeutycznego monitorowania MPA w praktyce klinicznej [6]. Jedną z trudności w monitorowaniu jest mała korelacja pomiędzy C_0 MPA, które można łatwo oznaczyć, a całkowitym AUC MPA [1,30]. Z tego względu monitorowanie C_0 niekoniecznie odzwierciedla całkowitą ekspozycję na MPA. Dane z piśmiennictwa, określające zalecane wartości C_0 MPA, uzyskane po podaniu MMF, nie mogą być stosowane w celu monitorowania terapii EC-MPS ze względu na większe wartości C_0 jak również ich większe zróżnicowanie podczas stosowania EC-MPS. Z tego powodu jak i ze względu na słabą korelację C_0 MPA z AUC MPA dla MMF jak i dla EC-MPS konieczne jest określenie wielkości ekspozycji na lek w oparciu o strategię ograniczonej liczby próbek (LSS - limited sampling strategy) [4,9].

Badania wykazały, że podanie EC-MPS nie tylko opóźnia wystąpienie C_{max} MPA w osoczu, ale również zwiększa C_0 MPA o 30% w porównaniu z MMF, nie

wpływa jednak na całkowitą ekspozycję na lek. Dlatego też korygowanie dawki EC-MPS w oparciu o C_0 może prowadzić do nieodpowiedniej ekspozycji organizmu na MPA wówczas, gdy niesłusznie obniży się dawkę leku tylko ze względu na dużą wartość C_0 [9]. W związku z tym oznaczanie 12-godzinne go profilu stężenia MPA byłoby korzystne, ale jest niepraktyczne w warunkach ambulatoryjnych [2]. Obecnie uważa się, że podczas stosowania MMF i CsA wartości C_0 MPA od 1,5 do 3,0 $\mu\text{g/ml}$ i AUC MPA od 30 do 60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ są wystarczające dla zapewnienia odpowiedniej immunosupresji, warunkującej zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania przeszczepu i wystąpienia działań niepożądanych we wczesnym okresie po transplantacji [6,9,14]. Przy podawaniu MMF i Tac wartości C_0 powinny być nieznacznie większe (1,9 $\mu\text{g/ml}$) [9]. Wykazano, że w przypadku chorych leczonych EC-MPS, wartości $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ MPA powyżej 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ osiągnięto u połowy chorych (55%), podczas gdy u chorych leczonych MMF wartości te obserwowano tylko u 15% pacjentów [14].

W celu sprawdzenia korzyści płynących z terapeutycznego monitorowania MPA po podaniu MMF przeprowadzono badanie, w którym porównano wyniki uzyskane u pacjentów, którym dawkę leku dostosowywano do oznaczonych stężeń MPA z wynikami pacjentów otrzymujących ustaloną dawkę leku. W badaniu tym nie wykazano istotnych różnic w wartościach AUC MPA pomiędzy dwoma grupami pacjentów i procencie pacjentów, którzy osiągnęli zalecaną wartość AUC MPA. Wykazano natomiast związek pomiędzy ekspozycją na MPA a ostrym odrzucaniem przeszczepu w pierwszych miesiącach i w pierwszym roku po transplantacji, co wskazuje na konieczność jak najszybszego osiągnięcia zalecanych stężeń MPA u pacjentów po transplantacji nerki [32]. Ostatnie prace wskazują, że korzystanie z LSS w celu oszacowania wartości AUC jest lepsze niż monitorowanie C_0 w celu określenia optymalnej dawki MPA, co może ostatecznie przyczynić się do poprawy wyników leczenia. W przypadku MMF zatwierdzono kilka schematów LSS [5]. Ze względu na opóźnione uwalnianie MPA z EC-MPS w porównaniu z MMF, LSS dla MMF nie można wykorzystywać dla pacjentów leczonych EC-MPS [24].

W piśmiennictwie niewiele jest prac dotyczących LSS po podaniu EC-MPS. Nie udało się dotychczas opracować LSS służącego do oszacowania AUC_{0-12} w oparciu o próbki pobrane do 3 godzin po podaniu EC-MPS. Oszacowanie AUC_{0-12} w oparciu o LSS na

podstawie próbek pobranych w ciągu 2 lub 3 godzin po podaniu EC-MPS łącznie z CsA może dostarczać błędnych wyników [33]. W przypadku podawania EC-MPS z CsA niektórzy autorzy rekomendują pobieranie próbek do 4 godzin od podania EC-MPS w celu ustalenia LSS [34]. W przypadku pacjentów leczonych EC-MPS i Tac, ostatnie badania wskazują, że oszacowanie AUC MPA na podstawie pomiaru stężeń do 4 godzin dostarcza najbardziej wiarygodnej i dokładnej oceny AUC MPA [24].

Rozpoczęto również badania nad możliwością wprowadzenia terapeutycznego monitorowania EC-MPS u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi. Wykazano, że LSS powinna obejmować czas zbliżony do t_{max} (np. $C_{1,5\text{h}}$ lub $C_{2\text{h}}$) [35].

Inną możliwą drogą określania skuteczności terapeutycznej MPA jest monitorowanie hamowania IMPDH w limfocytach. Przeprowadzone badania wykazały, że maksymalny stopień hamowania IMPDH ma miejsce dla C_{max} MPA, a aktywność IMPDH jest znacznie zróżnicowana. Ograniczenie badań wynika z analizy aktywności IMPDH w różnych komórkach krwi, co prowadzi do niespójnych wyników. Konieczne są dalsze badania z udziałem większej liczby pacjentów w celu stwierdzenia, czy istnieją międzyosobnicze różnice w parametrach kinetycznych enzymu, które mogłyby powodować różnice w oznaczanych stężeniach MPA w osoczu oraz czy występują klinicznie istotne różnice genetyczne w aktywności IMPDH, jak również w celu ustalenia, czy inhibicja IMPDH może być czynnikiem prognostycznym ryzyka ostrego odrzucania i wystąpienia działań niepożądanych [10].

Skuteczność terapeutyczna

EC-MPS wykazuje podobną skuteczność terapeutyczną w porównaniu z MMF [26] z równoczesnym zmniejszeniem nasilenia działań gastrycznych po konwersji z MMF [29]. EC-MPS, mimo że nie spełnił wszystkich oczekiwań, jakie zakładano podczas tworzenia nowej formacji, głównie bardzo dobrej tolerancji ze strony przewodu pokarmowego, stanowi istotny element leczenia immunosupresyjnego pacjentów po transplantacji nerki lub serca [5]. U pacjentów po transplantacji *de novo* stosujących EC-MPS lub MMF zaobserwowano, że w ciągu 6 miesięcy leczenia liczba niepowodzeń terapii była bardzo zbliżona dla obu leków [11]. W 12-miesięcznych badaniach nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy tymi lekami a niepowodzeniem terapii oraz ostrym i przewlekłym

odrzucającym przeszczepu potwierdzonym biopsją [11,26]. Częstość występowania ciężkiego, ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją wynosiła 2,1% dla EC-MPS i 9,8% dla MMF, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie [11]. EC-MPS był tak samo skuteczny jak MMF również u pacjentów stosujących terapię podtrzymującą funkcję przeszczepu, którzy byli wcześniej leczeni MMF [25].

Podsumowanie

EC-MPS i MMF charakteryzują się podobnym bezpieczeństwem jak i skutecznością oraz wykazują pewne niewielkie różnice w farmakokinetyce. Mimo nadal trwających dyskusji, autorzy pracy uważają, że obserwowana we wszystkich okresach po transplantacji duża zmienność międzyosobnicza parametrów farmakokinetycznych aktywnego metabolitu, MPA, obserwowana po podaniu zarówno MMF jak i EC-MPS,

jak również znaczący wzrost ogólnej ekspozycji MPA u pacjentów stosujących EC-MPS lub MMF w ciągu pierwszych 3 miesięcy po transplantacji nerki wskazują na konieczność monitorowania stężenia MPA zarówno podczas terapii MMF, jak i EC-MPS [1,5,24].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Maria Chrzanowska
Katedra Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Świącickiego 6;60-781 Poznań
☎ (+48 61) 854 64 36
✉ mchrzan@ump.edu.pl

Piśmiennictwo:

1. Durlik M, Rowiński W. (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych opracowane przez: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne; Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa, 2012.
2. Ingle GR, Shah T. Enteric-coated mycophenolate sodium for transplant immunosuppression. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(21):2252-9.
3. Behrend M, Braun F. Enteric-coated mycophenolate sodium: tolerability profile compared with mycophenolate mofetil. *Drugs* 2005;65(8):1037-50.
4. Filler G, Buffo I. Safety considerations with mycophenolate sodium. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(4):445-9.
5. Budde K, Dürr M, Liefeldt L i wsp. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(6):981-94.
6. Sanford M, Keating GM. Enteric-coated mycophenolate sodium a review of its use in the prevention of renal transplant rejection. *Drugs* 2008;68(17):2505-33.
7. Budde K, Glander F, Diekmann F i wsp. Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(6):1333-45.
8. Armstrong VW, Tenderich G, Shipkova M, i wsp. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolic acid after intravenous administration and oral administration of mycophenolate mofetil to heart transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2005;27(3):315-21.
9. Budde K, Tedesco-Silva H, Pestana JM i wsp. Enteric-coated mycophenolate sodium provides higher mycophenolic acid predose levels compared with mycophenolate mofetil: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007;29(3):381-4.
10. Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R i wsp. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant* 2003;3(5):534-42.
11. Curran MP, Keating GM. Mycophenolate sodium delayed release prevention of renal transplant rejection. *Drugs* 2005;65(6):799-805.
12. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(1):13-58.
13. Tedesco-Silva H, Bastien MC, Choi L i wsp. Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplant Proc* 2005;37(2):852-5.
14. Sollinger HW. Enteric-coated mycophenolate sodium - current and future use in transplant patients. *Expert Rev Clin Immunol* 2005;1(2):203-11.
15. Budde K, Bauer S, Hambach P i wsp. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil in maintenance renal transplant patients. *Am J Transplant* 2007;7(4):888-98.
16. Rath T, Küpper M. Comparison of inosine-monophosphate-dehydrogenase activity in patients with enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Transplant Proc* 2009;41(6):2524-8.
17. Bandelier C, Guerne PA, Genevay S i wsp. Clinical experience with mycophenolate mofetil in systemic autoimmune conditions refractory to common immunosuppressive therapies. *Swiss Med Wkly* 2009;139(3-4):41-6.

18. Hummel M, Yonan N, Ross H i wsp. Pharmacokinetics and variability of mycophenolic acid from enteric-coated mycophenolate sodium compared with mycophenolate mofetil in the novo heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2007;21(1):18-23.
19. Dumortier J, Gagnieu MC, Salandre J i wsp. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in liver transplant patients presenting gastrointestinal disorders: a pilot study. *Liver Transplant* 2006;12(9):1342-6.
20. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM i wsp. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *Br J Dermatol* 2007;156(6):1321-7.
21. Mourad M, Wallemacq P, König J i wsp. Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil in organ transplant recipients: is it necessary? *Clin Pharmacokinet* 2002;41(5):319-27.
22. Rupprecht K, Schmidt C, Raspé A i wsp. Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2009;49(10):1196-201.
23. Miura M, Satoh S, Inoue K i wsp. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation. *Ther Drug Monit* 2008;30(1):46-51.
24. Sánchez Fructuoso AI, Perez-Flores I, Calvo N i wsp. Limited-sampling strategy for mycophenolic acid in renal transplant recipients receiving enteric-coated mycophenolate sodium and tacrolimus. *Ther Drug Monit* 2012;34(3):298-305.
25. Budde K, Curtis J, Knoll G i wsp. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant* 2004;4(2):237-43.
26. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A i wsp. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4(2):231-6.
27. Legendre C, Cohen D, Zeier M i wsp. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in de novo renal transplant recipients: pooled data from three 12-month multicenter, open-label, prospective studies. *Transplant Proc* 2007;39(5):1386-91.
28. Pietruck F, Abbud-Filho M, Vathsala A i wsp. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in stable maintenance renal transplant patients: pooled enteric-coated results from three international, multicenter studies. *Transplant Proc* 2007;39(1):103-8.
29. Burg M, Säemann MD, Wieser C, Kramer S, Fischer W, Lhotta K. Enteric-coated mycophenolate sodium reduces gastrointestinal symptoms in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2009;41(10):4159-64.
30. Arns W, Cibrik DM, Walker RG i wsp. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplant patients treated with mycophenolate mofetil: review of the literature. *Transplantation* 2006;82(8):1004-12.
31. Kiberd BA, Lawen J, Fraser AD i wsp. Early adequate mycophenolic acid exposure is associated with less rejection in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(7):1079-83.
32. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW i wsp. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation* 2008;86(8):1043-51.
33. de Winter BC, van Gelder T, Mathot RA i wsp. Limited sampling strategies drawn within 3 hours postdose poorly predict mycophenolic acid area under the curve after enteric-coated mycophenolate sodium. *Ther Drug Monit* 2009;31(5):585-91.
34. Sommerer C, Müller-Krebs S, Schaier M i wsp. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of enteric-coated mycophenolate sodium limited sampling strategies and clinical outcome in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(4):346-57.
35. Neumann I, Fuhrmann H, Kanzler M i wsp. Pharmacokinetics of enteric-coated mycophenolate sodium: comparative study in patients with autoimmune disease and renal allograft. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(6):879-86.