

Микофенолата мофетил и атеросклероз

З.С. Алекберова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов
НИИР РАМН, Москва

Акселерация атеросклероза, приводящего к коронарной болезни и другим кардиальным нарушениям, повышает значимость адекватно подобранной терапии в улучшении исходов системной красной волчанки (СКВ). Нарастание летальности от сердечно-сосудистых заболеваний (КСЗ) при СКВ впервые было описано в 1976г [1]. Риск развития коронарных болезней при СКВ в 4-8 раз выше по сравнению с имеющимся в общей популяции [2]. Показано, что относительный риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у женщин с СКВ в возрасте 35-44 года в 50 раз превышает риск ИМ в популяции [3]. При проведении любой терапии СКВ базисными препаратами должно осуществляться постоянный контроль ее влияния на традиционные факторы риска атеросклероза [4]. Приводим таблицу, в которой наряду с уже хорошо известными традиционными и иммуно-воспалительными факторами, определенное место отводится лекарственным препаратам, ускоряющим развитие атеросклероза – это глюкокортикоиды (ГК) и метотрексат (табл. 1) [5]. В то же время в таблице не указаны препараты, используемые в лечении СКВ и одновременно обладающие протективным действием в отношении атеросклероза.

Таблица 1

ТРАДИЦИОННЫЕ И НЕТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ СКВ [5]

1. Традиционные (Фрамингемские) факторы	<ul style="list-style-type: none">• возраст• постменопауза• гиперлипидемия• артериальная гипертензия• сахарный диабет• ожирение• сидячий образ жизни
2. Воспалительно-иммунологические факторы	<ul style="list-style-type: none">• реактанты острой фазы (СРБ, фибриноген)• различные аутоантитела• проатерогенные цитокины (Th0-Th1 тип)• провоспалительные хемокины• ангиогенные факторы роста• матрикс-деградирующие протеазы• экспрессия молекул клеточной адгезии• гипергомоцистеинемия• гиперпролактинемия• повышение ангиогенеза сосудистой стенки• дефекты апоптоза
3. Факторы терапии	<ul style="list-style-type: none">• глюкокортикоиды• метотрексат

Поэтому вопрос о влиянии противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов на атерогенез при СКВ и ревматоидном артрите (РА) стал предметом широкого обсуждения [6]. Если побочные эффекты ГК в отношении повышения факторов риска КСЗ получили достаточное освещение в литературе, то в отношении других препаратов нет единого взгляда. Проблема, касающаяся потенциального эффекта на КСЗ лекарственных препаратов, обладающих иммуносупрессивным влиянием (например, при СКВ), в последние годы привлекает все большее внимание. Хорошо известна роль циклоспорина в повышении липопротеинов низкой и очень низкой плотности, уровня холестерина и триглицеридов [7]. Другой иммунодепрессант – азатиоприн не проявил серьезных эффектов на факторы риска атеросклероза и атерогенеза в целом. Что касается микофенолата мофетила (ММФ), то сведения о его влиянии на атеросклероз при ревматических заболеваниях немногочисленны, хотя исследования этой проблемы в трансплантологии ведутся с начала девяностых годов прошлого века [8-12].

Напомним, что ММФ представляет собой синтетический продукт морфоэтиловой микофенольной кислоты (МФК) и является ее предшественником. Первоначально МФК была предложена как противоопухолевое средство, а в конце 80-х гг. МФК и ее группа лицензирована как иммунодепрессант антимаболического типа [13]. В этой связи ММФ заслуживает особого рассмотрения как в отношении редукции атеросклероза при СКВ, так и у больных и у экспериментальных животных с трансплантированными органами [14-20]. Известно, что препарат получил широкое применение в качестве средства для лечения и профилактики острого отторжения различных аллогенных трансплантатов (почки, печени, сердца, сосудов и др.).

Многообразие механизмов, благодаря которым индуцируются эффекты ММФ, суммировал в своем обзоре R. Mamelok [21]. Последние включают уменьшение клеточного повреждения, обусловленного клеточными и гуморальными нарушениями и снижение воспалительного ответа, приводящие к уменьшению повреждения трансплантата, снижение адгезии иммунореактивных клеток к эндотелию трансплантата и уменьшение пенетрации лимфоцитов в паренхиму пересаженного органа. Наконец, влияние ММФ на окислительный стресс через оксид азота может уменьшить интенсивность повреждения миоцитов и эндотелиальных клеток. И хотя ряд авторов отмечают, что пока нет солидных доказательств, основанных на рандомизированных контролируемых исследованиях, указывающих на

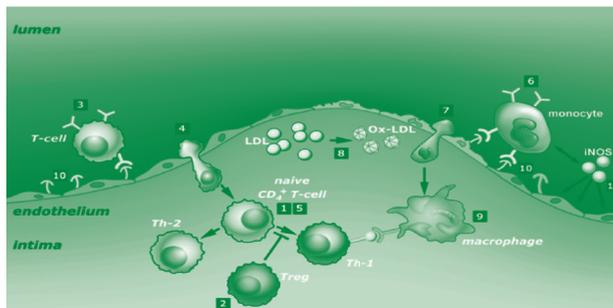
превентивное действие каких-либо лекарств на атеросклероз при СКВ [4], имеется немало оснований предполагать, что ММФ обладает протективным эффектом в отношении КВЗ. Так, влияние ММФ на атеросклероз было продемонстрировано в серии исследований на различных экспериментальных моделях [19,20,22]. Применение диеты, богатой холестерином, новозеландским белым кроликам способствует образованию атеросклеротических бляшек в брюшном и грудном отделах аорты. Назначение ММФ животным привело к редукции признаков атеросклероза [23]. Применение ММФ в течение 12-недельного периода уменьшило зону атеросклеротического повреждения более чем на 50% в аорте, а также снизило содержание холестерина, пролиферацию гладкомышечных клеток и инфильтрацию макрофагов в интиму аорты. Сходные результаты на такой же экспериментальной модели были получены в работе другой группы авторов [24].

Если первое применение ММФ в трансплантологии относится к 1995г. [25], то изучение влияния ММФ на сердечно-сосудистую систему началось еще в доклинический период изучения этого препарата. В эксперименте на крысах Dark-Anout группа авторов показала, что ММФ достоверно снижал основные гистологические проявления атеросклероза в трансплантированной аорте, включая инфильтрацию воспалительных клеток в адвентиций аорты и пролиферацию гладкомышечных клеток в интима-медиа [9]. На другой модели крыс (Lewis- донор, Fisher- реципиент), которым было пересажено сердце, под влиянием ММФ произошла редукция инфильтрации лейкоцитами в стенке коронарных артерий и в периваскулярных областях по сравнению с контрольными животными [26].

Исследования на приматах показали уменьшение патологических изменений в коронарных сосудах при назначении ММФ по сравнению с животными, лечеными азатиоприном [19]. Коронарные сосуды оказались нормальными в образцах от животных, получавших ММФ, в противоположность группе на азатиоприне, у которых была обнаружена глубокая инфильтрация интимы (животные в обеих группах получали также циклоспорин и метилпреднизолон) [8]. Авторы подчеркивают, что терапевтический режим из 3-х препаратов, включающий также ММФ, способен предотвратить развитие атеросклероза в пересаженных коронарных сосудах. Вышеприведенные данные позволяют рассматривать ММФ как кандидата для антиатерогенной терапии.

В работе S. van Leuven и соавт. [27] дается схема антиатерогенного эффекта ММФ (рис.1), из которой следует, что этот эффект представляется многокомпонентным. ММФ влияет на основные звенья атерогенеза: Т-клетки, моноциты/макрофаги, активацию эндотелия. Этапы действия ММФ на формирующуюся атерому заключаются в подав-

АНТИАТЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ММФ [27]



- I. Воздействие на Т-клетки: подавление пролиферации Т-лимфоцитов (1), сохранение функции Т-регуляторных клеток (2), снижение активности молекул адгезии (3), уменьшение постоянного обновления пула иммунокомпетентных клеток (4), индукция апоптоза (5)
 II. Влияние на моноциты/макрофаги: снижение активности молекул адгезии (6), уменьшение постоянного обновления пула иммунокомпетентных клеток (7), подавление окислительного стресса (8), индукция апоптоза (9).
 III. Воздействие на эндотелий: снижение активности молекул адгезии (10), уменьшение экспрессии iNOS(11).

лению пролиферации Т-лимфоцитов, снижению постоянного обновления пула иммунокомпетентных клеток, сохранении функции Т-регуляторных клеток, уменьшении окислительного стресса и активности молекул адгезии, индукции апоптоза, снижению экспрессии NO-синтетазы. Авторы даже ставят вопрос, не является ли ММФ “иммуномодулирующей серебряной пулей для атерогенеза”, и заключают, что для подтверждения антиатерогенного потенциала ММФ у человека необходимы дальнейшие исследования.

В 2006г. A. Sinclair и R. Baildon [28] опубликовали статью, в которой они проводят аналогию повышенного риска КВЗ у больных с трансплантированными органами с некоторыми аутоиммунными заболеваниями. Данные категории больных имеют

Таблица 2

ПРИМЕНЕНИЕ ММФ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Автор	Год	Заболевание
СКВ:		
Glicklich et al. [29]	1998	нефрит (впервые применен)
Chan et al. [15]	2000	нефрит (диффузный пролиферативный)
Goyal et al. [30]	2001	дискоидная волчанка
Шекшина С. и соавт. [16]	2003	нефрит
Vasoo et al. [31]	2003	тромбоцитопения (рефрактерная)
Doria et al. [32]	2006	обострение заболевания
Kasitanon et al. [33]	2008	нефрит (мембранозный)
Другие РЗ:		
Goldblum et al. [34]	1993	Ревматоидный артрит
Gelber et al. [35]	2000	Дерматомиозит
Strallon et al. [36]	2001	Склеродермия
Васкулиты:		
Nowalk et al. [37]	1999	Гранулематоз Вегенера
Weiser et al. [38]	1999	ANCA-васкулит
Kappen et al. [39]	2008	Болезнь Бехчета

повышенный риск развития КВЗ, обусловленный различными причинами, включая традиционные факторы риска, коморбидные состояния, побочные эффекты лекарств, хронический воспалительный процесс, факторы, ассоциируемые непосредственно с самим заболеванием. По мнению этих авторов, ММФ прямо не влияет на метаболизм липидов и на способность липидов к аккумуляции или окислению в сосудистой стенке, однако как иммунодепрессант, влияя на воспаление, регулирует процесс дислипидемии, имеющий место при СКВ. ММФ, ингибируя активацию и обновление пула Т-лимфоцитов, тем самым тормозит образование бляшек и прогрессирование атеросклероза. ММФ также подавляет пролиферацию и продукцию антител В-лимфоцитами, что может снизить способность иммунных комплексов к отложению в сосудистой стенке и таким путем уменьшить воспалительный ответ.

Возвращаясь к клиническим аспектам проблемы, мы приводим в таблице неполный спектр ревматических заболеваний, при которых применяется ММФ (табл. 2).

При всех этих нозологиях риск акселерации атеросклероза обусловлен, с одной стороны, иммуновоспалительным компонентом ревматического заболевания, а с другой – свой вклад вносят препараты, применяемые для его лечения.

Исходя из представленного, становится ясным, что именно при названных заболеваниях особенно перспективным должно быть использование ММФ, который обладает двойным эффектом: подавлением аутоиммунного воспаления и протективным действием в отношении атеросклероза, акселерация которого при ревматических заболеваниях сегодня продемонстрирована во многих исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Urowitz M., Bookman A., Koehler B. et al. The bimodal pattern in systemic lupus erythematosus. *Am.J.Med.* 1976, 60, 221-5
2. Petri M. Systemic lupus erythematosus: clinical aspects. In Koopman W.J (Ed.) *Arthritis and allied condition. 14 th edition, 2001, vol 2. Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia: 1455-79*
3. Manzi S., Meilahn E., Rairie J. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in woman with SLE. *Am.J. Epidemiol.*, 1997,145, 408-15
4. Bruce J.N. Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*, 2005, 19, 823-8
5. Szekanecz Z., Shoenfeld Y. Lupus and cardiovascular disease: the facts. *Lupus*, 2006, 15, 3-10.
6. La Rosa J.C. Atherosclerotic vascular disease in systemic lupus erythematosus and related disorders. *Lupus*, 2006, 15, 35-8
7. Miller L.W. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agent. *Am.J.Transpl.*, 2002, 2, 807-18
8. O'Hair DP., Mc Mannus R.P, Komorowski R. Inhibition of chronic vascular rejection in primate cardiac xenografts using mycophanolate mofetil. *Ann. Thorac Surg.*, 1994, 58,1311-5
9. Raisanen-Sokolowski A., Myllarniemi M. et al. Mycophanolate mofetil (MMF, rs-61443) inhibits inflammation and smooth muscle proliferation in rat aortic allografts. *Transpl. Immunol.*, 1995, 3, 342-351
10. Hosenpud J., Bennet L. Mycophanolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the joint UNOS/JSHLT thoracic registry. *Transplantation*, 2001, 72, 1662-5
11. Richter M., Zahns, Kraus M. et al. Mycophanolate mofetil significantly reduces leukocyte graft infiltration after heterotopic cardiac transplantation in rat model: Comparative study with cyclosporine and FK 506. *J. Heart Lung Transplant.*, 2003, 22, 1107-16
12. Boots J., Christians M., Van Hooff J. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs.*, 2004, 64, 2047-73
13. Illison A., Kowalski W., Muller C. et al. Mycophenolic acid and brequinar inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplant. Proc.*, 1993, 25, 67-70
14. Briggs W., Choi M., Scheel P. Successful mycophanolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 31, 213-7
15. Chan T. Li F., Tang C. et al. Efficacy of mycophanolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N.Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1156-62
16. Шекина С.В., Клюквина Н.Г., Насонов Е.Л., Насонова В.А. Мофетила микофенолат - от онкологии до ревматологии. *Фарматека*, 2003, 5, 15-9.
17. Kasiske B.L. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am. J. Med.*, 1988, 84, 985-92
18. Eisen H., Kobashigawa J., Keogh A. et al. Three-years results of a randomized double-blind controlled trial of mycophanolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.*, 2005, 24, 517-25
19. Mc Mannus R., O'Hair D., Komorowski R. et al. Immunosuppressant combination in primate cardiac xenografts. A review. *N.Y. Acad. Sci.*, 1993, 696, 281-4
20. Schreiber T., Greenstein S., Kim D. et al. Effect of mycophanolate mofetil on atherosclerosis in rabbit model: initial histological and immunohistochemical analyses. *Transpl. Proc.*, 1998, 30, 961-2
21. Mamelok R.D. Effect of mycophanolate mofetil on transplant coronary artery disease and survival

- following cardiac transplantation. *Lupus*, 2006, 15, 18-22
22. Gibson W., Hayden M. Mycophanolate mofetil and animal models. *Lupus*, 2006, 15, 27-34
 23. Romero F. Rodriguez, Iturbe B., et al. Mycophanolate mofetil treatment reduce cholesterol-induced atherosclerosis in the rabbit. *Atheroscler.*, 2000, 152, 127-33
 24. Greenstein S., Sun S., Calderon T. et al. Mycophanolate mofetil treatment reduce atherosclerosis in cholesterol-fed rabbit. *J. Surg. Res.*, 2000, 91, 123-9
 25. Solinger H.W. Mycophanolate mofetil for the prevention of acute rejection on primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophanolate mofetil study group. *Transplantation*, 1995, 60, 225-32
 26. Richter M., Zahn S., Kraus M. Mycophanolate mofetil significantly reduces leukocyte graft infiltration after heterotopic cardiac transplantation in rat model: Comparative study with cyclosporine and FK 506. *J. Heart Lung Transplant.*, 2003, 22, 1107-16
 27. Van Leuven S.J., Kastellin J., Hayden M. et al. Mycophanolate mofetil as an immunomodulatory silver bullet in atherogenesis? *Lupus*, 2006, 15, 11-7
 28. Sinclair A., Baildon R. Mycophanolate mofetil: an overview. *Lupus*, 2006, 15, 70-7
 29. Glicklich D., Acharya A. Mycophanolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am. J. Kidney*, 1998, 32, 318-22.
 30. Goyal S., Nousari H. Treatment of resistant discoid erythematosus of the palms and soles with mycophanolate mofetil. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001, 45, 142-4
 31. Vasoo S., Thumboo J., Fong K. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophanolate mofetil. *Lupus*, 2003, 12, 630-2
 32. Doria A., Iaccarino L., Artenti S. et al. Mycophanolate mofetil and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2006, 15, 44-54
 33. Kasitanon N., Petri M., Haas M. Mycophanolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: retrospective study of 29 cases. *Lupus*, 2008, 17, 40-5
 34. Goldblum R. Therapy of rheumatoid arthritis with mycophanolate mofetil. *Clin. Exp. Rheum.*, 1993, 11, 117-9
 35. Gelber C., Nousari H., Wigley F. Mycophanolate mofetil in treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J. Rheumatol.*, 200, 27, 1542-5
 36. Strallon R., Willson H., Black C. Pilot study of antithymocyte globulin plus mycophanolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *J. Rheumatol.*, 2001, 40, 84-8
 37. Nowack R., Gobel U., Klooker P et al. Mycophanolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10 (9), 1965-71
 38. Weiser J., Braasch E., Neumayer H. Treatment of acute cANCA-positive vasculitis with mycophanolate mofetil. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999, 34, 9
 39. Kappen J., Van Loar J., Mensink P. et al. Case report: mycophanolate sodium effective treatment for severe intestinal Behcet disease. *Clin. Exp. Rheum.*, 2008, 26 (3), suppl.50, S-30.

Поступила 20.03.09