

ПРИМЕНЕНИЕ МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛА ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Е. Д. ИОНОВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Микофенолата мофетил представляет собой антиметаболит с мощным ингибирующим действием на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, препарат используется с начала 1990-х годов для профилактики острого отторжения трансплантата после трансплантации органов. Он также широко используется для лечения различных ревматических заболеваний с поражением легких. Интерстициальное заболевание легких — это гетерогенная группа прогрессирующих фиброзных заболеваний легких, которое часто является вторичным по отношению к ревматическому заболеванию и является частой причиной смертности. Микофенолата мофетил является основной альтернативой циклофосфамиду в качестве препарата первой линии для лечения интерстициальных заболеваний легких, связанных с ревматическими заболеваниями, или в качестве возможной поддерживающей терапии после лечения циклофосфамидом с меньшей частотой побочных эффектов. Однако применение микофенолата мофетила при интерстициальных заболеваниях легких, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, имеет недостаточно обширные научные данные. В обзоре описаны современные сведения и достижения в области применения, эффективности и безопасности микофенолата мофетила.

Ключевые слова: заболевания соединительной ткани, интерстициальная болезнь легких, ревматические заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, микофенолата мофетил, азатиоприн, циклофосфамид.

Общие сведения

Микофенолата мофетил представляет собой синтетический морфолиноэтиловый эфир микофенольной кислоты (МФК), которая является продуктом естественной ферментации *Penicillium stoloniferum*. МФК обладает различными свойствами: антибактериальными, антивирусными, антигрибковыми, противоопухолевыми свойствами. После приема ММФ под влиянием печеночных ферментов образуется МФК, которая является неконкурентным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы — фермента, ответственного за лимитирующую стадию синтеза de novo гуанозиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза лимфоцитарной ДНК.

МФК обратимо ингибирует синтез ДНК и пролиферацию стимулированных В- и Т-лимфоцитов периферической крови человека, при этом он не оказывает влияния на большинство делящихся клеток других типов, также угнетает образование цитотоксических лимфоцитов *in vivo*.

Истощение запасов гуанозиновых нуклеотидов под действием МФК отрицательно влияет на процесс гликозилирования молекул, которые осуществляют адгезию, что затрудняет взаимодействие эндотелиальных клеток и лимфоцитов и приводит к подавлению поступления лимфоцитов в очаг воспаления. [1,2,3] Эффективность применения ММФ при ревматических заболеваниях объясняется тем, что он вызывает элиминацию активированных Т-клеток в ответ на антигенные стимулы, способствует снижению синтеза эндотелина-1 в эндотелиальных и эпителиальных почечных клетках, сокращению экспрессии TGF- β .

В неревматологической практике ММФ в основном применяется для профилактики отторжения органа и лечение рефрактерного к терапии отторжения органа у больных после аллогенной пересадки почки, сердца, печени.

Также одним из показаний для применения данного препарата являются аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, системные

васкулиты, псориаз, пузырчатка, атопическая экзема, аутоиммунная гемолитическая анемия, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунной гепатит, первичный билиарный цирроз, миастения, дерматомиозит, системная склеродермия.

ММФ имеет широкое применение при различных заболеваниях почек, включая IgA-нефропатию, мембранозный нефрит, фокальный сегментарный гломерулосклероз, HCV ассоциированный гломерулонефрит и даже синдром Гудпасчера.

Необходимо помнить, что ММФ не рекомендуется сочетать с метотрексатом, азатиоприном (АЗА), меркаптопурином. В процессе лечения следует регулярно контролировать состояние крови. При снижении количества нейтрофилов до 1300/мкл необходимо уменьшить дозу ММФ или отменить его. У больных, принимающих ММФ, повышен риск возникновения лимфопролиферативных заболеваний и новообразований кожи.

Клиническое применение ММФ показало, что он обладает приемлемым спектром побочных эффектов и хорошей переносимостью. Основными побочными эффектами ММФ являются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта — диарея, тошнота, рвота, гастроэнтерит, описаны единичные случаи эзофагита, острой язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. На втором месте по частоте — гематологические нарушения: лейкопения (19–35% пациентов), анемия (25%) и тромбоцитопения (8–10%). Как и любой другой иммунодепрессант, ММФ повышает восприимчивость больных к инфекциям. Наиболее часто при приеме ММФ отмечали развитие цитомегаловирусной инфекции и инфекций, вызываемых вирусами Herpes simplex и Herpes zoster, тяжелые инфекционные осложнения встречались редко [4,5,6,7].

Применение микофенолата мофетила для лечения интерстициальных заболеваний легких, ассоциированных с ревматическими заболеваниями

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболевания легких с прогрессирующим фиброзом, которые часто развиваются на фоне ревматических заболеваний (в основном, ревматоидный артрит, системная склеродермия, системная красная волчанка, АНЦА-васкулиты, саркоидоз). ИЗЛ представляет собой основную причину заболеваемости и смертности, сложность состоит также в диагностике и лечении, что имеет решающее значение для улучшения качества жизни пациентов и снижения смертности.

Патогенез ИЗЛ при ревматических заболеваниях (РЗ) характеризуется длительным и агрессивным системным воспалением и иммунной активацией с последовательным поражением легочных тканей и развитием фиброзной микросреды.

Однако из-за недостатка рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и существенной неоднородности течения заболевания, терапевтический подход имеет эмпирический характер.

В настоящее время лечение основано на применении иммуносупрессивных препаратов. Эффект иммунодепрессантов при ИЗЛ, ассоциированных с РЗ, заключается в прямом противовоспалительном действии на первичный этиопатогенетический процесс ИЗЛ и косвенный эффект за счет снижения активности РЗ, которые могут повлиять на прогрессирование ИЗЛ. Обычно ИЗЛ, ассоциированные с РЗ, лечат ММФ, и этот подход достаточно распространен. Такой способ лечения подтверждается известными фармакологическими иммунодепрессивными свойствами ММФ. Также ММФ обычно используется как альтернатива циклофосфамиду (ЦФМ) в качестве препарата первой линии для лечения ИЗЛ, либо в качестве поддерживающей терапии после применения ЦФС.

В этом обзоре будет рассмотрено применение, эффективность и безопасность ММФ для лечения ИЗЛ, связанных с РЗ, в том числе ревматоидным артритом (РА), системной склеродермией (ССД), первичным синдромом Шегрена (ПСШ), системной красной волчанкой (СКВ), идиопатическими воспалительными миопатиями (ИВМ), недифференцированными заболеваниями соединительной ткани.

Применение микофенолата мофетила при ревматоидном артрите

ИЗЛ является наиболее частым проявлением поражения легких при РА. Доказательное использование ММФ при ИЗЛ, ассоциированных с РА, все еще отсутствует. Кроме того, препарат малоэффективен при суставных проявлениях болезни.

Также нет доступных контролируемых исследований, чтобы рекомендовать использование ММФ при ИЗЛ, ассоциированных с РА [9,10]. Хотя единичные случаи применения описаны в литературе. Так, Saketkoo et al [11] описал случаи лечения ММФ 3 пациентов с ИЗЛ, ассоциированных с РА. У пациентов произошло клиническое улучшение физиологической оценки легких и рентгенологическая стабилизация.

В 2016 году в Великобритании [12] было проведено ретроспективное исследование, которое показало улучшение выживаемости пациентов с ИЗЛ, ассоциированных с РА, получавших ММФ, в сравнении с приемом АЗА. Относительный риск смерти был выше у пациентов, получавших преднизолон, в то время как при приеме АЗА риск смерти остался неизменным и уменьшился для группы с ММФ. Авторы таким образом предположили возможно более благоприятный исход при лечении ММФ, чем при приеме глюкокортикостероидов (ГКС) или АЗА у пациентов с ИЗЛ с РА. В выборке из 125 пациентов с ИЗЛ, ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани (ЗСТ), в том числе из которых было 18 пациентов с РА. Прием ММФ ассоциировался с небольшим улучшением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способностью легких по монооксиду углерода (DLCO) и снижением дозы преднизолона.

Наконец, в 2016 г. Олдхэм [13] и его коллеги сравнили использование АЗА и ММФ у пациентов с ИЗЛ, ассоциированных с РА, в том числе у 15 пациентов с РА-ИЗЛ. Обе группы продемонстрировали стабильность легочной функции с течением времени, в то время группа АЗА продемонстрировала незначительное улучшение, но гораздо больше побочных эффектов.

Применение микофенолата мофетила при заболеваниях соединительной ткани

ММФ является одним из наиболее распространенных иммунодепрессантов, применяемых для лечения ИЗЛ, ассоциированных с ЗСТ. Однако до сих пор не известно о каких-либо исследованиях, где бы доказывалась безопасность или эффективность данного подхода. Наилучшие данные были получены только в небольшом числе РКИ [14] для лечения ИЗЛ, ассоциированных с ЗСТ. ММФ продемонстрировал стабильность легочной функции и низкую частоту нежелательных явлений в небольшой группе пациентов для лечения ИЗЛ, ассоциированных с ЗСТ. В другом продолжительном ретроспективном исследовании, в которое было включено 125 пациентов с ИЗЛ, ассоциированных с ЗСТ, ММФ, по-видимому, стабилизировал или улучшал показатели ФЖЕЛ и DLCO на протяжении 2,5 лет наблюдения по сравнению с лицами, не получавшими лечение. [15]

При ЗСТ и васкулитах ММФ в основном используется для лечения системных проявлений, а также для поддерживающей терапии после индукционной терапии другими иммунодепрессантами, например, ЦФМ.

Применение микофенолата мофетила при системном склерозе

ИЗЛ является частым осложнением ССД, с быстрым прогрессированием и плохим прогнозом. Однако оптимальное лечение и длительность терапии ИЗЛ при ССД все еще остаются неясными. С 2001 г., проводилось много ретроспективных обзоров и небольшие проспективные исследования. Оценивалась роль применения ММФ при ИЗЛ с РЗ, в особенности улучшение или стабильность функции легких и симптомов, а также профиль безопасности.

В 2015 г. O'Fair [16] и его коллеги провели систематический обзор, где оценивались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме ММФ у пациентов с ССД. Вторая цель заключалась в получении оценки эффективности препарата при заболеваниях легких с точки зрения оценки легочных тестов. Среди 13 включенных исследований 7 наблюдательных исследований сообщили об улучшении или стабилизации ФЖЕЛ. В 2017 г. было проведено ретроспективное исследование 46 пациентов с ССД-ИЗЛ, получавших лечение менее 1 года. Было показано, что применение ММФ замедляло скорость снижения функции легких даже при дозах ниже 3 г/день [17]. Но, при этом, Paparoulos [18] по результатам своей работы предостерегает от замены ЦФМ на ММФ при ИЗЛ на фоне ССД. В этом случае через 2 года после начала приема ЦФМ и ММФ ухудшение состояния легких по результатам КТ было в группе ММФ. И даже в тех случаях, когда в группе ЦФМ на исходном уровне было более распространенное ИЗЛ. Однако, по сравнению с плацебо, ММФ существенно не снижал ни ФЖЕЛ, ни DLCO. [19]

Таким образом, на сегодняшний день только два РКИ оценивали безопасность и эффективность ММФ у пациентов с ССД-ИЗЛ.

Исследование легких при ССД (SLS) II включало 142 пациента с ИЗЛ при ССД средней и тяжелой степени. В нем сравнивался прием ММФ 3г в день в течение 2 лет с приемом ЦФМ в течение 1 года. В результате не были обнаружены различия в эффективности, но отмечалась лучшая переносимость ММФ. Средняя ФЖЕЛ демонстрировала умеренное снижение между 21 и 24 месяцами наблюдения в обеих группах, но полная потеря эффективности не наблюдалась в группе ЦФМ. Примечательно, что DLCO снизился в обеих группах, хотя он был значительно выше в группе ЦФМ по сравнению с группой ММФ. Исследование также продемонстрировало большую безопасность и переносимость ММФ по сравнению с ЦФМ.

Фолькманн и др. сравнили результаты для группы ММФ SLS II с плацебо-группой SLS I. Учитывая ограничения, присущие дизайну исследования, ММФ показал длительную эффективность в отношении параметров легочных функциональных тестов и одышки. Также показала высокий профиль безопасности.

Не так давно было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, пилотное испытание, было проведено на севере Индии. Основной целью была оценка эффективности и безопасности ММФ. Исследовались пациенты с ССД-ИЗЛ и легкими нарушениями функции легких (ФЖЕЛ $\geq 70\%$ от должного). В исследовании принимал участие 41 пациент. По итогу лечение ММФ не приводило к значительному улучшению функции легких в течение 6 месяцев [20].

Применение микофенолата мофетила для лечения интерстициальных заболеваний легких, ассоциированных с первичным синдром Шегрена

ИЗЛ является наиболее частым легочным проявлением первичного синдрома Шегрена. Но стратегии лечения заболеваний легких, связанных с болезнью Шегрена (БШ), остаются эмпирическими. Немногочисленные доступные данные о ММФ при ПСШ выделены из ретроспективных исследований, описывающих смешанные когорты пациентов с ИЗЛ при БШ. Эти небольшие серии случаев позволяют предположить, что ММФ может быть эффективен и безопасен для функции легких. Более того, он имеет глюкокортикоид-сберегающий эффект [21].

Применение микофенолата мофетила для лечения интерстициальных заболеваний легких, ассоциированных с идиопатическими воспалительными миопатиями

Ретроспективный обзор результатов лечения ИЗЛ при идиопатических воспалительных миопатиях (ИВМ) сообщил об одинаковой эффективности в стабилизации функции легких и в снижении дозы глюкокортикоидов при пероральном приеме ЦФМ, АЗА и ММФ [22]. В 2019 Ханаока и др. [23] оценивали эффективность и переносимость только ММФ (12 пациентов) или в сочетании с ингибиторами кальциневрина (7 больных) при резистентной воспалительной миопатии. Никаких существенных улучшений и отсутствия смертности, или прогрессирования ИЗЛ, не были обнаружены у пациентов с ИЗЛ в любой из групп.

В самой большой группе пациентов с ИИМ-ИЗЛ, получавших ППФ, 44 пациента показали улучшение ФЖЕЛ, но снизить дозу преднизолона не удалось и улучшения DLCO не наблюдалось. Помимо этих исследований, описаны только единичные случаи в рамках всей этой темы.

Применение микофенолата мофетила для лечения интерстициальных заболеваний легких, ассоциированных с системной красной волчанкой

СКВ в редких случаях может осложняться ИЗЛ. Лечение ИЗЛ при СКВ малоизучено. В 2015 году было предложено использовать ММФ в качестве индукционной терапии в сочетании с ГКС у пациентов с вовлечением легких. ММФ также был показан в качестве поддерживающей терапии или для лечения заболевания легкой и средней степени тяжести. Только в одном клиническом случае описано использование ММФ для лечения диффузных заболеваний, связанных с СКВ [24].

Применение микофенолата мофетила для лечения интерстициальных заболеваний легких, ассоциированных с недифференцированными заболеваниями соединительной ткани

ИЗЛ может быть клиническим проявлением недифференцированных ЗСТ.

Лечение обычно основывается на приеме иммунодепрессантов, в том числе на ММФ. Тем не менее, нет доступных на сегодняшний день доказательных терапевтических схем. Маккой и др. [25] недавно описали ретроспективное исследование для серии случаев в группе из 28 пациентов, которые применяли ММФ. Изменения ФЖЕЛ и DLCO между группами получавшими и не получавшими ММФ существенно не отличались. У пациентов, получавших ММФ, ФЖЕЛ и DLCO немного улучшились на фоне приема препарата.

Обсуждение

Хотя патогенез заболеваний легких, связанных с РЗ, плохо изучен, можно предположить, что они возникают как следствие иммуноопосредованного повреждения легких. Поэтому иммунодепрессанты до сих пор являются основой лечения ИЗЛ, ассоциированных с РЗ.

ММФ является антиметаболитом с сильным ингибирующим действием на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. ММФ хорошо известен и широко используется с начала 1990-х годов в качестве иммунодепрессанта для лечения он-

кологических заболеваний и профилактики отторжения трансплантата после трансплантации. Что касается других иммунодепрессантов в отношении ИЗЛ при РЗ, использование ММФ не подтверждается. Его эффективность была продемонстрирована, но только тремя РКИ у пациентов с ИЗЛ с сомнительными результатами. Кроме того, ММФ часто используется в сочетании с ГКС, что затрудняет изучение данных об эффективности одного препарата. Стоит добавить, что все пациенты в ретроспективных исследованиях, описывающих использование ММФ при смешанном РЗ-ИЗЛ, принимали препарат вместе с ГКС.

Было предложено множество других методов лечения ИЗЛ при РЗ, включая новые вещества, такие как антифибротики, биологические и небиологические базисные противоревматические препараты. Однако низкий уровень побочных эффектов, десятилетний опыт его использования в реальной жизни, мнение клиницистов, и отсутствие другие данных, делают ММФ предпочтительным вариантом для лечения тяжелых форм РЗ-ИЗЛ.

В целом, иммунодепрессанты, такие как ММФ, ЦФМ и АЗА, исторически использовавшиеся для лечения ИЗЛ, являются обычно малоэффективными при суставных проявлениях большинства РЗ.

Заключение

Обзор различных исследований, приведенных в данной статье, дает возможность широкого применения ММФ для лечения ИЗЛ, ассоциированных с РЗ. Препарат не уступает по эффективности наиболее распространенному по применению ЦФМ, однако обладает наименее выраженными побочными явлениями.

В России ММФ выпускается в виде капсул, таблеток, порошков в дозировках 250 мг и 500 мг. Основные торговые названия «ММФ 500», «Майсепт», «Микофенолат-Тева», «Микофенолата Мофетил-ТЛ», «Микофенолата мофетил», «СеллСепт», «Супреста», «Фломирен»

Несмотря на уже имеющиеся положительные данные о приеме ММФ, необходимы дальнейшие перспективные РКИ для более точного определения долгосрочной эффективности и безопасности ММФ у больных ИЗЛ на фоне РЗ. Они должны иметь достаточную научную базу, чтобы корректно сравнивать результаты в разных подгруппах и различных заболеваниях и стратифицированных по гистологическому подтипу, длительности заболевания и степени поражения легких. Так, возможно стоит рассмо-

треть сравнение ММФ (и других иммунодепрессантов) с другими препаратами или с плацебо. Особенно для пациентов с признаками быстро прогрессирующего ИЗЛ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ:

- Lipsky JJ. Drug profile mycophenolate mofetil. *Lancet*. 1996;348:1357–1359. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)10310-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10310-X)
- Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000;47(2–3):85–118. [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(00\)00188-0](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(00)00188-0)
- Demedts M, Costabel U. American Thoracic Society American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Eur Respir J*. 2002;19(5):794–796. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00492002>
- Bullingham RES, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(6):429–455. <https://doi.org/10.2165/00003088-199834060-00002>
- FDA. CellCept® (Mycophenolate Mofetil Capsules) (Mycophenolate Mofetil Tablets) CellCept® Oral Suspension (Mycophenolate Mofetil for Oral Suspension) CellCept® Intravenous (Mycophenolate Mofetil Hydrochloride for Injection). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050722s021,050723s019,050758s019,050759s024lbl.pdf. Accessed July 20, 2020.
- Vernino S, Salomao DR, Habermann TM, O'Neill BP. Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. *Neurology*. 2005;65(4):639–641. [tps://doi.org/10.1212/01.wnl.0000173031.56429.04](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000173031.56429.04)
- Budde K, Drr M, Liefeldt L, Neumayer HH, Glander P. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(6): 981–994. <https://doi.org/10.1517/14740338.2010.513379>
- Salvadori M, Bertoni E, Budde K. Superior efficacy of enteric-coated mycophenolate vs mycophenolate mofetil in de novo transplant recipients: pooled analysis. *TPS*. 2010;42:1325–1328. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.044>
- Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013;40(5):640–646. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121043>
- Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1718–1719. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1718>
- Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial

- lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci.* 2009;337(5):329–335. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31818d094b>
12. Kelly C, Young A, Ahmad Y, et al. The effect of steroids, azathioprine and mycophenolate on the risk of death in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2016;55: i99-i100. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew144.019>
13. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. 2016;121: P117–122. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.11.007>
14. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest.* 2006;130(1):30–36.
15. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013;40(5):640–646. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121043>
16. Zhang G, Xu T, Zhang H, et al. [Randomized control multi-center clinical study of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the treatment of connective tissue disease related interstitial lung disease]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2015;95(45):3641–3645.
17. Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci.* 2009;337(5):329–335. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31818d094b>
18. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013;40(5):640–646. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121043>
19. Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, Barouta G, Sakkas LI. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2010;29(10):1167–1168. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1498-z>
20. Baqir M, Makol A, Osborn TG, Bartholmai BJ, Ryu JH. Mycophenolate mofetil for scleroderma-related interstitial lung disease: a real world experience. *PLoS One.* 2017;12(5): e0177107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177107>
21. Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, Giavri I, Kostopoulos C, Sfikakis PP. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung.* 2013;191(5):483–489. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9499-8>
22. Erre GL, Sebastiani M, Fenu MA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of treatments for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med.* 2020;9(8):2560. <https://doi.org/10.3390/jcm9082560>
23. Scleroderma Lung Study III—Combining pirfenidone with mycophenolate — Full Text View — ClinicalTrials.gov.. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03221257>. Accessed May 11, 2020
24. Mira-Avendano IC, Parambil JG, Yadav R, et al. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from omyositis/dermatomyositis. *Respir Med.* 2013;107(6): 890–896
25. Hanaoka H, Iida H, Kiyokawa T, Takakuwa Y, Kawahata K. Mycophenolate mofetil treatment with or without a calcineurin inhibitor in resistant inflammatory myopathy. *Clin Rheumatol.* 2019;38(2):585–590. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4294-9>
26. Muangchan C, Van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, et al. Treatment Igorithms in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2015;67(9):1237–1245. <https://doi.org/10.1002/acr.22589>
27. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with nclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2):147–157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8)
28. Vacchi C, Sebastiani M, Cassone G, et al. Therapeutic options for the treatment of interstitial lung disease related to connective tissue diseases. a narrative review. *J Clin Med.* 2020;9(2):407. <https://doi.org/10.3390/jcm9020407>
29. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, et al. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: lights and shadows. *J Clin Med.* 2020;9(4):1082. <https://doi.org/10.3390/jcm9041082>

THE USE OF MYCOPHENOLATE MOFETIL IN INTERSTITIAL LUNG DISEASES ASSOCIATED WITH RHEUMATIC DISEASES

E. D. IONOVA

Mycophenolate mofetil is an antimetabolite with a powerful inhibitory effect on the proliferation of T and B lymphocytes, the drug has been used since the early 1990s to prevent acute graft rejection after organ transplan-

tation. It is also widely used for the treatment of various rheumatic diseases with lung damage. Interstitial lung disease is a heterogeneous group of progressive fibrotic lung diseases, which is often secondary to rheumatic disease and is a common cause of death. Mycophenolate mofetil is the main alternative to cyclophosphamide as a first-line drug for the treatment of interstitial lung diseases associated with rheumatic diseases, or as a possible maintenance therapy after treatment with cyclophosphamide with a lower frequency of side effects. However, the use of mycophenolate mofetil in interstitial lung diseases associated with rheumatic diseases has insufficient scientific data. The review describes current information and achievements in the field of application, efficacy and safety of mycophenolate mofetil.

Keywords: connective tissue diseases, interstitial lung disease, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, mycophenolate mofetil, azathioprine, cyclophosphamide.