

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.01.022

吗替麦考酚酯分散片的系统评价

杨甜^{1,2}, 吴斌¹, 徐琰^{1△}

(1. 四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 系统评价吗替麦考酚酯(MMF)分散片在肾移植受者免疫抑制治疗中的有效性、安全性、经济性、药代动力学。方法 计算机检索 Ovid Medline, Ovid EMBASE, Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP 和 WanFang Data, 检索时限自建库至 2018 年 7 月 6 日, 对纳入的每项研究进行偏倚风险评价, 并进行定性分析。结果 共纳入 16 个研究, MMF 分散片与 MMF 胶囊的有效性和安全性无明显差异, 主要引起腹泻、白细胞减少、感染等不良反应; MMF 分散片可在一定程度上降低患者的费用; MMF 分散片与 MMF 胶囊生物等效, 对于健康受试者或肾移植受者, 二者药代动力学参数无明显差异。结论 MMF 分散片价格较低, 其有效性、安全性、药代动力学与 MMF 胶囊无明显差异, 适合临床应用。

关键词:吗替麦考酚酯; 分散片; 肾移植; 系统评价

中图分类号: R979.5; R969.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)01-0071-05

Systematic Review of Mycophenolate Mofetil Dispersible Tablet

YANG Tian^{1,2}, WU Bin¹, XU Ting¹

(1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy, safety, economy, and pharmacokinetics parameters of mycophenolate mofetil (MMF) dispersible tablet in the immunosuppression treatment of kidney transplant recipient. **Methods** Databases of Ovid Medline, Ovid EMBASE, Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP and WanFang Data were searched. The retrieval time was from inception to July 6th, 2018. Bias risk assessment and qualitative analysis were performed for each included study. **Results** A total of 16 studies were included. There was no significant differences in the efficacy and safety between MMF dispersible tablet and MMF capsule. Both MMF dispersible tablet and MMF capsule mainly caused adverse reactions such as diarrhea, leukopenia, and infection. MMF dispersible tablet could reduce patients' cost to some extent. MMF dispersible tablet and MMF capsule were bioequivalent. There were no significant differences in pharmacokinetics parameters between MMF dispersible tablet and MMF capsule either in healthy subjects or kidney transplant recipient. **Conclusion** MMF dispersible tablet is cheaper and has no significant differences with MMF capsule in efficacy, safety, efficiency, and pharmacokinetics, which is worthy of clinical application.

Key words: mycophenolate mofetil; dispersible tablet; kidney transplant; systematic review

终末期肾病(ESRD)患者因肾脏功能丧失,需肾脏替代治疗以维持生命,临床有透析和肾移植 2 种方案。目前,肾移植已成为 ESRD 患者的标准治疗方案,能有效提高长期存活率,改善生活质量^[1-2]。《中国肾移植受者免疫抑制治疗指南》推荐,钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司、环孢素 A)联合抗增殖药物(吗替麦考酚酯)为一线用药^[3]。吗替麦考酚酯是活性成分霉酚酸(MPA)的 2-乙基酯类衍生物,在体内脱酯化后释放 MPA 发挥免疫抑制作用。吗替麦考酚酯临床常用胶囊和分散片 2 种剂型。目前,已有小型临床研究比较吗替麦考酚酯胶囊和分散片的有效性、安全性和药代动力学特征^[4-21],但缺乏大型前瞻性平行对照研究或系统研究。因此,本研究中拟基于当前已发表的临床研究文献,对吗替麦考酚酯胶囊和分散片进行了系统评价,为肾移植受者合理使用

MPA 制剂提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

研究类型:国内外公开发表的临床对照研究,包括(非)随机对照试验(RCT)、队列研究、病例对照研究(CCS)等,语种限定为中文和英文。

研究对象:同种异体肾移植受者,符合肾移植术纳入标准^[22];健康受试者。

干预措施:基于指南推荐的一线免疫抑制方案(他克莫司/环孢素 A + MPA 制剂 ± 糖皮质激素),试验组患者给予 MPA 制剂为吗替麦考酚酯分散片,对照组患者给予吗替麦考酚酯胶囊。两组的其他干预药物相同。

结局指标:有效性指标,包括存活率、移植肾存活率、急性排斥反应发生率、肾功能延迟恢复发生率、移植

第一作者:杨甜,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)1280170006@qq.com。

△通信作者:徐琰,男,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学和循证药学,(电子信箱)tingx2009@163.com。

肾功能;安全性指标,包括各系统不良反应发生率、术后并发症;经济性指标,如最小成本、成本-效果比等;药代动力学指标,如血药浓度(C)、达峰时间(t_{max})、半衰期($t_{1/2}$)、药-时曲线下面积(AUC)等。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Ovid Medline, Ovid EMBASE, Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP, WanFang Data, 检索时限为自建库至 2018 年 7 月 6 日。中文检索词包括“吗替麦考酚酯”“霉酚酸”“麦考酚酸”“分散片”等;英文检索词包括“Mycophenolate Mofetil”“Mycophenolic Acid”“Mycophenolate Sodium”“RS 61443”“dispersible tablet”“dispersed tablet”等。书目数据库检索采取主题词和自由词相结合的方式。

1.3 文献筛选及资料提取

剔除重复文献,阅读标题和摘要进行初筛,排除不相关的文献后进一步阅读全文、复筛。文献筛选和数据提取均由 2 位研究人员背对背独立进行,并交叉核对提取结果。纳入研究的相关数据:基本信息,包括作者、文章的发表年份等;研究对象的基本特征,包括试验组和对照组的样本量、年龄、性别分布、干预措施(给药剂量、给药途径、给药频次)等;文章质量相关信息;结局指标数据。

1.4 评估纳入研究的偏倚风险

随机对照试验偏倚风险评价参考 Cochrane 系统评价员手册推荐条目^[23];病例对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[24]。

1.5 统计学处理

对不能进行合并分析的结果采用分类描述的方式进行定性分析;对可合并分析的结果采用 RevMan 软件进行定量合成分析。连续性变量资料用均数差(MD)及 95% 可信区间(CI)为效应分析统计量;二分类变量资料用相对危险度(RR)及 95% CI 为效应分析统计量。对可能导致异质性的临床因素进行亚组分析。统计学异质性采用 χ^2 检验;若无统计学异质性($P > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型分析,否则采用随机效应模型分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献基本特征

基于检索策略初筛 139 篇,去除重复文献后得到 53 篇相关文献,阅读文章标题、摘要及全文,最终纳入 16 项研究。

纳入的 16 项研究中,有 6 项研究报道了有效性,5 项研究报道了安全性,2 项研究报道了经济性,8 项研究报道了生物等效性,4 项研究报道了肾移植受者的药代动力学数据。详见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (T组/C组)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	干预措施(mg)		平均随访 时间(个月)	结局 指标
			分散片	胶囊		
CAI 2018	20/20	NA	1500	1500	NA	④
ZHANG 2018	12/12	NA	1500	1500	NA	④
王梦豪 2018*	20/15	34.9 ± 10.6/36.0 ± 8.5	1500	1500	1	①④
邓素雄 2009	15/15	34.0 ± 12.5/33.0 ± 8.9	1500	1500	3	①②③④
金晓莉 2007	20/20	34.8/38.6	1500	1500	6.8	①③
李玉凤 2010	85/41	38.5 ± 12.3/43.5 ± 11.5	1500	1500	3	①②③
张彦选 2010	45/45		1500	1500	6	①②③
石炳毅 2007*	60/30	38.2 ± 11.6/42.0 ± 9.5	1500	1500	3	①②③
樊宏伟 2007	18	23.4 ± 1.2	1000	1000	NA	④
黄海卫 2009	20	22.8 ± 1.15	1000	1000	NA	④
黄琪 2006	18	22.5 ± 3.1	1000	1000	NA	④
李茜 2007	20	21.9 ± 2.0	1000	1000	NA	④
师少军 2008	20	23.1 ± 1.5	1000	1000	NA	④
王健康 2006	20	NA	1000	1000	NA	④
仲琬瑾 2006	20	21.4 ± 1.4	1500	1500	NA	④
朱余兵 2007	18	23 ± 3	1500	1500	NA	④

注:T 为试验组(MMF 分散片组),C 为对照组(MMF 胶囊组);* 为病例对照研究,其余为随机对照试验;NA 为未提及;①为急性排斥反应发生率,②为人/肾存活率,③为不良反应发生率,④为药代动力学。

2.2 纳入文献质量评价

14 项 RCT 中,2 项研究报道了随机方法;1 项研究采用了盲法(单盲);1 项研究采用了分配隐藏(信封)法,结果数据均完整,均未选择性报告研究结果,其他偏倚来源不清楚。

2 项病例对照研究^[7,10],根据 NOS 标准,病例与对照的确定均恰当且有代表性,在设计阶段考虑了病例与对照的可比性,统计阶段未采用相关统计方法控制混杂因素,暴露因素测量符合 NOS 标准。

2.3 有效性

患者存活率:4 项研究(3 项 RCT^[4,6,9]、1 项 CCS^[7])报道了患者存活率。Meta 分析结果显示,MMF 分散片组与 MMF 胶囊组差异无统计学意义 [$RR = 0.98$, 95% CI (0.95, 1.01), $P = 0.29$, 详见图 1。对 1 项病例对照研究^[7]进行敏感性分析,去除该项研究后,结果稳定;Meta 分析仍显示,MMF 分散片组与 MMF 胶囊组差异无统计学意义 [$RR = 0.98$, 95% CI (0.94, 1.02), $P = 0.29$]。

移植肾存活率:4 项研究(3 项 RCT^[4,6,9]、1 项 CCS^[7])报道了移植肾存活率。Meta 结果显示,MMF 分散片组与 MMF 胶囊组差异无统计学意义 [$RR = 1.00$, 95% CI (0.97, 1.03), $P = 0.81$], 详见图 1。对 1 项病例对照研究^[7]进行敏感性分析,去除该项研究后,结果稳定;Meta 分析仍显示,MMF 分散片组与 MMF 胶囊组差异无统计学意义

[$RR = 0.99, 95\% CI(0.96, 1.03), P = 0.79$].

急性排斥反应发生率:6项研究(4项RCT^[4-6,9]、2项CCS^[7,10])报道了急性排斥反应发生率。Meta分析结果显示,MMF分散片组急性排斥反应发生率与MMF胶囊组差异无统计学意义[$RR = 1.47, 95\% CI(0.59, 3.66), P = 0.40$],详见图1。对2项病例对照研究^[7,10]进行敏感性分析,去除这2项研究后,结果稳定;Meta分析仍显示,MMF分散片组与MMF胶囊组差异无统计学意义[$RR = 1.39, 95\% CI(0.48, 3.98), P = 0.54$].

2.4 安全性

3项研究^[4,6-7]Meta分析结果显示,MMF分散片组与MMF胶囊组总体不良反应发生率差异无统计学意义[$RR = 1.09, 95\% CI(0.71, 1.68), P = 0.69$],详见图2。主要不良反应如腹泻、白细胞减少、感染的发生率差异均无统计学意义。

2.5 经济性

2项研究^[5,9]对MMF分散片与MMF胶囊经济性进行了描述。金晓莉等^[5]指出,MMF分散片的月均费用为2 092.5元,MMF胶囊的月均费用为3 060元。张彦选等^[9]研究显示,MMF分散片每月比MMF胶囊可节省

828~1 173元。两项研究中MMF均与环孢素A联用,但纳入的样本量都较小,且单纯考虑了治疗期内直接费用的差异,有待进一步进行经济性评价。

2.6 健康受试者生物等效性

8项研究报道了健康受试者生物等效性数据,均为双周期自身交叉对照试验,受试者为18名或20名健康成年男性,给药剂量为1 000 mg。Meta分析结果显示,受试制剂(MMF分散片)与参比制剂(MMF胶囊) C_{max} , $t_{1/2}$, AUC_{0-1} , $AUC_{0-48 h}$ 差异均无统计学意义。MMF分散片 t_{max} 比MMF胶囊短[$MD = -0.07, 95\% CI(-0.13, -0.02), P = 0.005$].详见表2。

2.7 肾移植受者药代动力学

5项研究报道了肾移植受者的药代动力学数据。4项RCT研究Meta分析结果显示,MMF分散片组与MMF胶囊组 t_{max} , $AUC_{0-12 h}$ 差异均无统计学意义。MMF分散片组 C_{max} 低于MMF胶囊组[$MD = -2.25, 95\% CI(-4.17, -0.32), P = 0.02$].详见表3。

2.8 发表偏倚

以MD值为横坐标,以 $SE(MD值)$ 为纵坐标绘制漏斗图,以健康受试者生物等效性各亚组指标作图,对

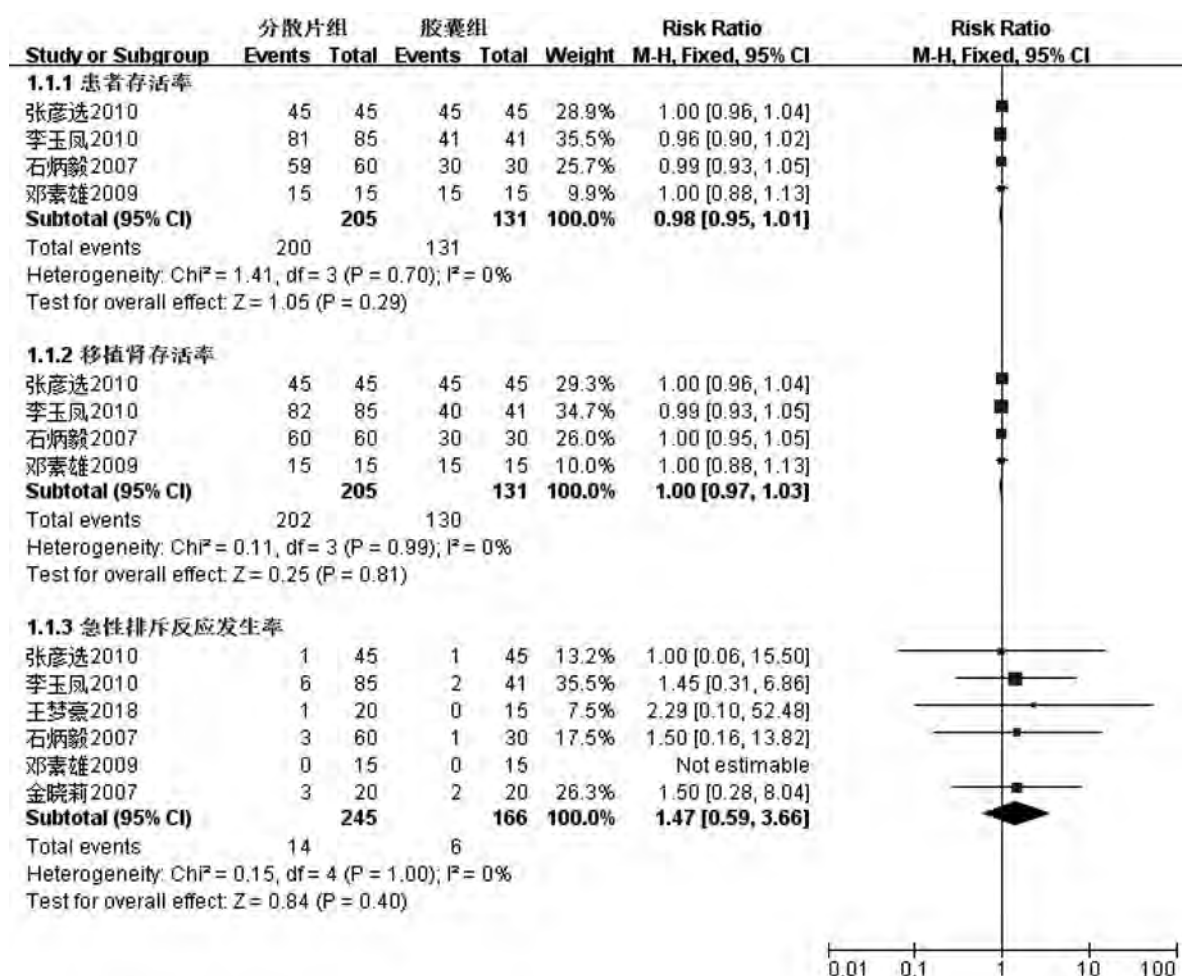


图1 MMF分散片与MMF胶囊有效性的Meta分析森林图

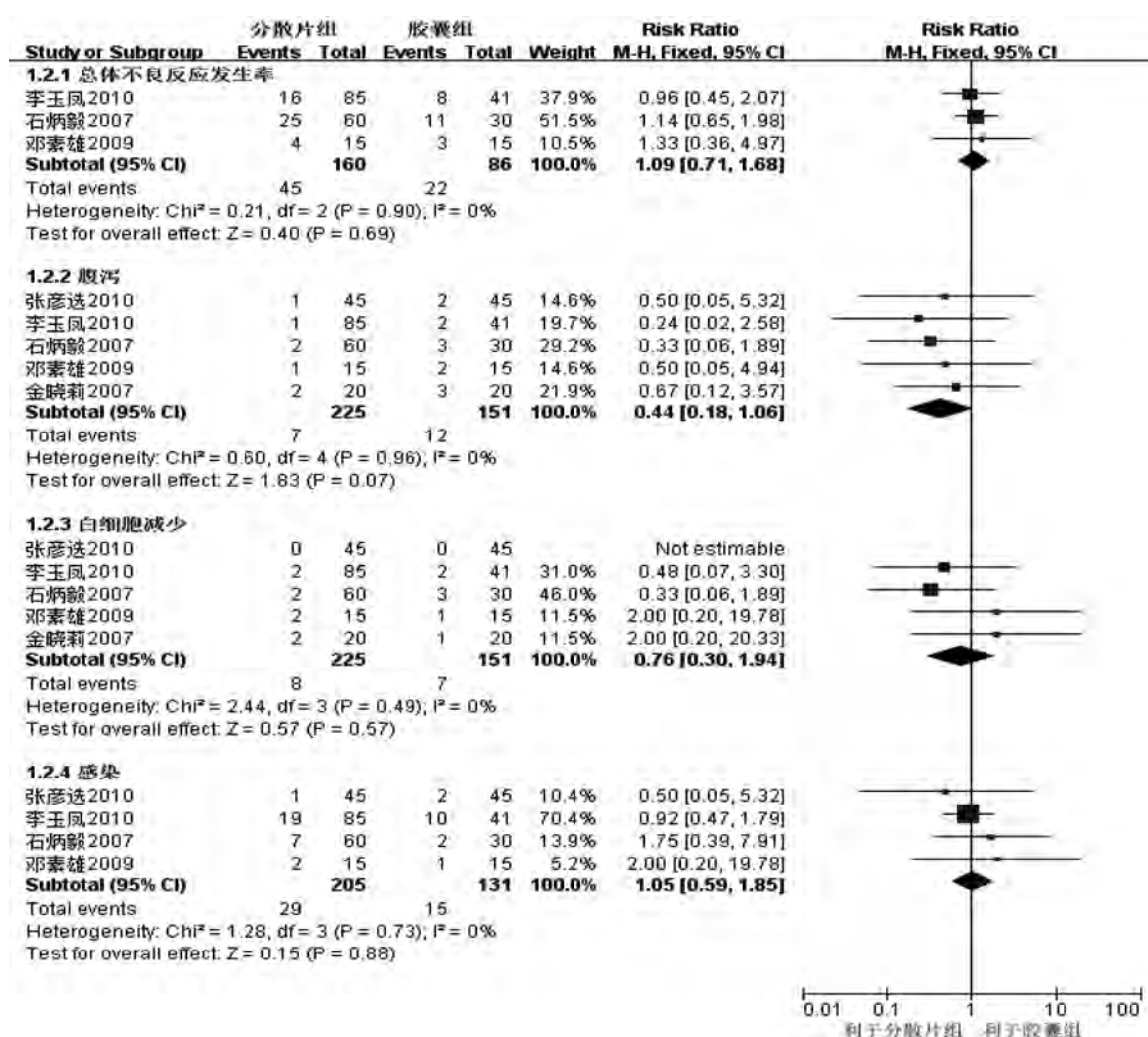


图2 MMF分散片与MMF胶囊安全性的Meta分析森林图

表2 MMF分散片与MMF胶囊健康人生物等效性的Meta分析

BE参数	纳入研究数 (项)	总例数		异质性		效应模型	MD(95% CI)	P值
		T组	C组	I ²	P值			
C _{max} (ng/mL)	8	154	154	0	0.92	固定	-0.46(-1.68, 0.77)	0.46
t _{max} (h)	8	154	154	0	0.72	固定	-0.07(-0.13, -0.02)	0.005
t _{1/2} (h)	8	154	154	0	0.77	固定	0.08(-0.78, 0.93)	0.86
AUC ₀₋₁ (ng/mL)	8	154	154	0	0.97	固定	1.22(-1.28, 3.72)	0.34
AUC _{0-48h} (ng/mL)	8	154	154	0	0.93	固定	1.65(-1.18, 4.48)	0.25

表3 MMF分散片与MMF胶囊肾移植受者药代动力学的Meta分析

PK参数	纳入研究数 (项)	总例数		异质性		效应模型	MD(95% CI)	P值
		T组	C组	I ²	P值			
C _{max} (ng/mL)	4	67	62	13%	0.3	固定	-2.25(-4.17, -0.32)	0.02
t _{max} (h)	4	67	62	15%	0.3	固定	0.06(-0.30, 0.42)	0.74
AUC _{0-12h} (ng/mL)	4	67	62	0	0.8	固定	-0.38(-8.40, 2.25)	0.26

散点图大致对称,提示发表偏倚较小。详见图3。

3 讨论

本研究结果显示,MMF分散片组的患者存活率、移植肾存活率、急性排斥反应发生率与MMF胶囊组相当,有效性相当;MMF分散片组与MMF胶囊组的总体

不良反应发生率及主要不良反应发生率差异均无统计学意义,安全性相当;MMF分散片组较MMF胶囊组费用更低,经济性更高。

生物等效性和肾移植受者药代动力学研究结果表明,MMF分散片吸收比胶囊稍快,这可能是由于分散片

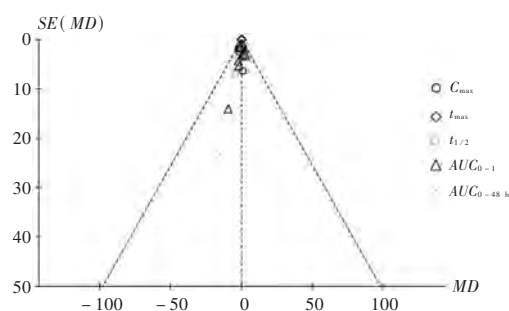


图3 健康受试者生物等效性的漏斗图分析

剂型本身吸收较快^[4],其余药代动力学参数, $t_{1/2}$, AUC_{0-1} , AUC_{0-12h} , AUC_{0-48h} 均无统计学差异。

目前,国内外尚无针对MMF分散片与MMF胶囊的系统评价,已有的原始研究较少,纳入研究数量也较少,且多为中文文献,随访时间较短,部分文献报道不详,受纳入研究数量和质量的限制,尚需更多高质量研究验证。

参考文献:

- [1] ETHICS COMMITTEE OF THE TRANSPLANTATION SOCIETY. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor[J]. Transplantation, 2004, 78(4): 491-492.
- [2] LEGENDRE C, KREIS H. A tribute to Jean Hamburger's contribution to organ transplantation[J]. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2010, 10(11): 2392-2295.
- [3] 中华医学会器官移植学分会,中国医师协会器官移植医师分会. 中国肾移植受者免疫抑制治疗指南[J]. 器官移植, 2016, 7(5): 1-5.
- [4] 邓素雄,费继光,刘龙山. 不同剂型吗替麦考酚酯对肾移植后早期受者药物代谢动力学和疗效比较[J]. 中华移植杂志: 电子版, 2009, 3(3): 200-204.
- [5] 金晓莉,王光策,陈铸. 国产麦考酚酯分散片免疫抑制的疗效[J]. 中国药师, 2007, 10(7): 689-690.
- [6] 李玉凤,张胜利,姚家琳. 关于国产吗替麦考酚酯分散片与进口胶囊预防肾移植术后急性排斥反应的比较[J]. 临床荟萃, 2010, 25(13): 1134-1137.
- [7] 石炳毅,于立新,陈立中. 不同剂型吗替麦考酚酯用于同种肾移植的有效性和安全性比较[J]. 中华泌尿外科杂志, 2007, 28(11): 725-728.
- [8] 谢庆祥,韩聪祥,李金雨,等. 低剂量吗替麦考酚酯在直系亲属活体肾移植中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(5): 924-926.
- [9] 张彦选,曲青山,苗书斋. 吗替麦考酚酯分散片在活体亲属肾移植后早期应用:与吗替麦考酚酯胶囊的对比[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(31): 5709-5712.
- [10] 王梦豪,王志刚,丰贵文. 不同剂型吗替麦考酚酯应用于肾

移植术后早期受者的效果比较[J]. 河南医学研究, 2018, 27(8): 1357-1359.

- [11] 樊宏伟,朱余兵,于翠霞. 麦考酚酯分散片在健康人体的药动学和生物等效性[J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(3): 180-183.
- [12] 黄海卫,李健和,彭六保. 吗替麦考酚酯分散片在中国健康男性志愿者体内的药动学和生物等效性研究[J]. 中国医药导报, 2009, 6(13): 24-27.
- [13] 黄琪,李佐军,李兵. 吗替麦考酚酯分散片药动学与相对生物利用度研究[J]. 医药导报, 2006, 25(11): 1134-1136.
- [14] 李茜,张营,邓俊刚. 吗替麦考酚酯分散片的相对生物利用度及生物等效性[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(10): 1384-1387.
- [15] 师少军,李忠芳,万元胜. 吗替麦考酚酯分散片人体药动学和生物等效性研究[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(10): 776-778.
- [16] 王健康,张福成,张华峰. 吗替麦考酚酯片在男性健康志愿者体内生物等效性研究[J]. 解放军药学报, 2006, 22(1): 40-43.
- [17] 仲琬瑾,焦正,沈杰. 麦考酚酯分散片在健康志愿者体内的生物等效性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(1): 34-37.
- [18] 朱余兵,邹建军,于翠霞. 吗替麦考酚酯分散片在健康人体的药代动力学和生物等效性[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(5): 340-343.
- [19] CAI W, CAI Q, XIONG N. Limited Sampling Strategy for Estimating Mycophenolic Acid Exposure on Day 7 Post-Transplant for Two Mycophenolate Mofetil Formulations Derived From 20 Chinese Renal Transplant Recipients[J]. Transplantation Proceedings, 2018, 50(5): 1298-1304.
- [20] ZHANG J, LUO Y, ZHU Z, et al. Pharmacokinetic Comparison of Two Mycophenolate Mofetil Formulations in Kidney Transplant Recipients[J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2018, 40(5): 649-654.
- [21] 张俊,贾萌萌,左莉华,等. 吗替麦考酚酯分散片在早期肾移植患者中的药动学研究[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(8): 666-670.
- [22] 中华医学会器官移植学分会,中国医师协会器官移植医师分会. 中国活体供肾移植临床指南[J]. 器官移植, 2016, 7(6): 417-426.
- [23] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. [M/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011 <http://handbookcochraneorg>. <http://handbook.cochrane.org>.
- [24] WELLS GA, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[M/OL]. http://www.ohrica/programs/clinical_epidemiology/oxfordasp.

(收稿日期:2019-04-01;修回日期:2019-07-01)