

**С.С. Вахлярская, И.В. Кондратенко, А.А. Бологов**

Российская детская клиническая больница, Москва

## Эффективность и безопасность терапии микофенолата мофетилем у больных ювенильным ревматоидным артритом

В статье описаны результаты комбинированной терапии с применением микофенолата мофетила (MMF) у 17 детей с системной формой ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). Иммуносупрессивный препарат RS-61443 (MMF) – морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (проактивная форма микофеноловой кислоты). Механизм его действия связан с обратимым угнетением инозин-монофосфат дегидрогеназы клеток эукариотов, приводящим к дефициту гуанозин-монофосфана, что оказывает антипролиферативный эффект на лимфоциты. MMF использовали в трансплантологии, с успехом применяли при лечении аутоиммунных заболеваний – системной красной волчанки, системных васкулитов, болезни Крона, пемфигуса, аутоиммунного гепатита, аутоиммунных цитопений и др. При ревматоидном артрите, особенно ЮРА, MMF применяют значительно реже других DMARDs, но во всех случаях при его использовании получен хороший эффект.

**Ключевые слова:** ювенильный ревматоидный артрит, микофенолата мофетил, аутоиммунные заболевания.

**Контактная информация:** Вахлярская Светлана Сергеевна. Тел.: (495) 936-9247

© Коллектив авторов, 2012

**В** вопросах лечения ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) остаются актуальными многие проблемы: недостаточный эффект «традиционных» базисных препаратов, токсичность или непереносимость «традиционных» базисных средств, резистент-

ное к стандартной терапии течение ЮРА, стероидозависимое течение артрита, снижение эффективности стандартных DMARDs с течением времени, лечение позднего артрита [1–6]. В конце 1980-х–начале 1990-х годов был создан иммуносупрессивный препа-

S.S. VAKHLYARSKAYA, I.V. KONDRATENKO, A.A. BOLOGOV

### The efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF) treatment in patients with juvenile rheumatoid arthritis

The paper highlights the outcomes of combination therapy with MMF of 17 children with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Immunosuppressant mycophenolate mofetil RS-61443 is essentially the morpholinoethyl ester of mycophenolic acid (the proactive form of mycophenolic acid). The mechanism of action of RS61443 is associated with reversible inhibition of inosine-monophosphate dehydrogenase of eukaryotic cells resulting in deficiency of guanosine-monophosphate which exerts an antiproliferative effect on lymphocytes. Ever since its inception MMF has been used in transplantation and subsequently was used with good a results for the treatment of autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, systemic vasculites, Crohn's disease, pemphigus, autoimmune hepatitis, autoimmune cytopenias and others. With rheumatoid arthritis, especially its juvenile form, MMF is used far less frequently than other DMARDs, but whenever it was used it has shown the best therapeutic effect.

**Key words:** juvenile rheumatoid arthritis, mycophenolate mofetil, autoimmune diseases.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ЮРА, лечившихся ММФ, на момент включения в исследование

Показатель	Больные с системным вариантом ЮРА
Активность заболевания, %	
0	-
I	1
II	5
III	11
DAS28<3,2	-
3,2<DAS28<5,1	12
DAS28>5,1	5
Число суставов с экссудацией	3,70±1,32
Индекс экссудации	1,55±0,21
Число болезненных суставов	6,29±1,87
Индекс боли	1,53±0,13
Число активных суставов	6,52±1,84
Число суставов с нарушением функции	6,35±1,99
Индекс качества жизни (НСАQ)	1,35±0,11
Субъективная оценка боли по ВАШ	42,35±3,79
Субъективная оценка активности заболевания по ВАШ	61,47±4,81
Функциональный класс	
I	9
II	4
III	1
IV	3

Таблица 2

Клиническо-лабораторная характеристика больных ЮРА, лечившихся ММФ, на момент включения в исследование

Показатель	Больные с системным вариантом ЮРА
Системные проявления	13
СОЗ, мм/ч	37,00±4,77
СРБ, мг/кг (норма 0,8 мг/кг)	11,18±1,65
Нв, г/л	99,06±3,25
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	21,66±2,48
Тромбоциты, 10 <sup>12</sup> /л	654,71±58,77
Число активных суставов	6,52±1,84
Активность заболевания, %	
0	-
I	1
II	5
III	11

Таблица 3

Иммунодепрессанты, назначаемые в комбинации с ММФ

Показатель	Больные с системным вариантом ЮРА
Терапия DMARDs (число пациентов):	
MTX	6
CsA	4
MTX + CsA	7
Биологическая терапия (число пациентов):	
Инфликсимаб	2
Адалимумаб	2
Число пациентов, получавших ГКС	15
Средняя доза ГКС, М±m	0,91±0,23

рат RS-61443 (микофенолата мофетил – ММФ) – морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (проактивная форма микофеноловой кислоты). Механизм действия ММФ связан с обратимым угнетением инозин-монофосфат дегидрогеназы клеток эукариотов, приводящим к дефициту гуанозин-монофосфата (а следовательно, гуанозин-дифосфата и трифосфата), что оказывает антипролиферативный эффект на лимфоциты. *In vivo* препарат блокирует пролиферативный ответ Т- и В-лимфоцитов, синтез антител, генерацию цитотоксических Т-клеток, угнетает пролиферацию дендритных клеток и снижает их антигенпрезентирующую способность, уменьшает рекрутирование моноцитов в места отторжения трансплантата и воспаления [7–9].

С момента создания ММФ его использовали для профилактики отторжения при трансплантации солидных органов, а впоследствии – при трансплантации костного мозга (профилактика и лечение реакции «трансплантат против хозяина») [10–12]. Позже ММФ с успехом применяли при лечении различных аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), системных васкулитов, болезни Крона, пемфигуса, аутоиммунного гепатита, аутоиммунных цитопений и др. [13–20]. При РА, и особенно ЮРА, ММФ применяют значительно реже других DMARDs, однако во всех случаях его использования получен хороший эффект. Отметим, что все описанные в литературе примеры касаются тяжелых форм РА с вовлечением в патологический процесс не только суставов, но и других органов [21–23].

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность лечения микофенолата мофетилом (Селсепт®, Швейцария) у больных с системным вариантом ЮРА.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 17 больных в возрасте от 3 лет 1 мес до 17 лет 2 мес: 10 девочек и 7 мальчиков с длительностью заболевания от 8 мес до 7 лет 9 мес.

На момент назначения ММФ практически у всех детей имелись проявления суставного синдрома (16 человек) – наличие болезненных, опухших суставов и суставов с нарушением функций. При этом у 11 (64,7%) пациентов активных суставов было не более 5, а у 2 (11,8%) – не более 10. Лишь у 4 (23,5%) детей было более 10 активных суставов. Распределение пациентов по шкале активности Das28: умеренная степень активности ( $3,2 < DAS28 < 5,1$ ) – у 12 (70,6%) пациентов; высокая степень активности ( $DAS28 > 5,1$ ) – у 5 (29,4%); низкая степень активности ( $DAS28 < 3,2$ ) не зарегистрирована ни у одного ребенка (табл. 1).

Функциональные нарушения суставов выявили у 16 (94%) больных. Большинство из них – 13 (76,5%) – имело функциональный класс в пределах I и II степеней. Ограничение самообслуживания (ФК III) было отмечено у 1 (5,9%) ребенка. У 3 (17,6%) пациентов ограничение самообслуживания (ФК IV) было обусловлено наличием осложнений глюкокортикостероидной терапии в виде компрессионных переломов позвоночника. Соответственно значимое снижение качества жизни SNAQ имели пациенты с ФК III и IV.

Основные черты, отличавшие пациентов, включенных в исследование, – яркая системная симптоматика и высокая лабораторная активность. В момент назначения ММФ течение заболевания у них характеризовалось высокими показателями лабораторной активности, что в первую очередь определяло степень активности ЮРА у этих пациентов. Активность ЮРА III степени была зарегистрирована у 11 (64,7%), II степени – у 5 (29,4%) детей. Лишь у 1 (5,9%) ребенка активность ЮРА соответствовала I степени, что обусловлено предшествующей терапией. Значительное повышение уровня СРБ ( $> 3N$ ) было зафиксировано у 15 (88,5%) больных. Высокие показатели СОЭ ( $> 31$  мм/ч) имелись у 10 (59%) детей. Лейкоцитоз был выявлен у 16 (94,4%) пациентов. Это обусловлено течением заболевания и стимулирующим действием глюкокортикостероидов на лейкоцитарный росток. Гипохромная анемия отмечена у

13 (76,7%) больных, тромбоцитоз – у всех пациентов (табл. 2).

На момент начала терапии у 13 (76,7%) пациентов наблюдались системные проявления в виде лихорадки, сыпи, кардита, лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии: субфебрильная/фебрильная температура тела – у 13 (76,7%), сыпь – у 4 (23,6%), лимфоаденопатия – у 8 (47,2%), гепатоспленомегалия – у 7 (41,3%), кардит – у 6 (35,4%), плеврит – у 3 (17,7%) больных.

Все пациенты получали терапию DMARDs: МТХ – 6 (35,4%); CsA – 4 (23,6%); комбинацию МТХ и CsA – 7 (41,3%) пациентов. Генно-инженерные биологические препараты получали 4 (23,6%) пациента: двое – инфликсимаб; двое – адалимумаб (табл. 3).

На момент назначения ММФ 15 (88,5%) больных получали глюкокортикостероиды (ГКС). Средняя доза ГКС в целом по группе –  $0,91 \pm 0,23$ . В подгруппе пациентов с поздним артритом средняя доза ГКС составляла  $0,63 \pm 0,21$  мг/кг/сут; в подгруппе с ранним системным артритом –  $1,11 \pm 0,37$  мг/кг/сут (табл. 4).

Несмотря на проводимую терапию, заболевание в группе в целом характеризовалось непрерывно-рецидивирующим агрессивным течением с высокой или умеренной степенью активности и отсутствием желаемого эффекта от получаемого лечения.

Течение ЮРА у всех пациентов с поздним системным артритом, получавших ГКС, отличалось стероидозависимостью. Попытки снижения дозы или отмены глюкокортикостероидов вызывали обострение заболевания. У 5 пациентов этой подгруппы имелись осложнения длительной глюкокортикостероидной терапии в виде задержки роста.

У пациентов с ранним системным ЮРА заболевание протекало с высокой активностью, что требовало назначения стероидной терапии и подразумевало риск развития стероидозависимости. Трое детей в этой когорте больных имели серьезное осложнение, вызванное глюкокортикостероидной терапией, – компрессионный перелом позвоночника.

Основанием для назначения ММФ стали следующие причины: высокая активность заболевания; отсутствие полного контроля активности заболевания на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами; стероидозависимое течение заболевания; осложнения глюкокортикостероидной терапии;

Таблица 4

Динамика дозы ГКС у больных ЮРА на фоне терапии ММФ

	Фон n=17	1 мес n=17	3 мес n=13	6 мес n=13	9 мес n=12	12 мес n=12
Доза ГКС, мг/кг/сут	$0,91 \pm 0,23$ ( $\chi^2=52,244$ $v=5, p=0,000$ )	$0,80 \pm 0,16$	$0,47 \pm 0,09$	$0,42 \pm 0,07^*$	$0,28 \pm 0,05^*$	$0,22 \pm 0,05^*$

Примечания: \*  $p < 0,05$ .

токсичность CsA; низкая концентрация CsA в сыворотке, несмотря на адекватную вводимую дозу. Большинству пациентов MMF назначали по совокупности причин.

MMF не зарегистрирован в России для терапии РА у детей, в том числе системного варианта ЮРА, в связи с этим назначение препарата проводили *off label* после заключения консилиума, при наличии информированного согласия родителей, с разрешения независимого этического и формулярного комитетов. MMF назначали в дозе 30–50 мг/кг/сут.

Эффективность терапии MMF оценивали по показателям клинических и лабораторных данных. Клинический осмотр включал в себя физикальный осмотр, оценку суставного синдрома: количество припухших суставов, болезненных суставов, суставов с нарушением функций, наличие утренней скованности. Лабораторные показатели активности заболевания включали уровень С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), показатели общего анализа крови (количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина). Индивидуальную эффективность терапии MMF оценивали по ACR-*pedi*. Оценка эффективности проводили на момент начала исследования, через 1 мес, 3 мес, далее каждые 3 мес до 12 мес наблюдения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Динамика показателей клинико-лабораторной активности ЮРА.* После 1 мес терапии MMF было зарегистрировано достоверное снижение некоторых показателей клинической (число болезненных суставов, Das28) и лабораторной (СОЭ, СРБ, уровень лейкоцитов) активности ЮРА ( $p < 0,05$ ). Снижение остальных показателей активности заболевания – как клинических, так и лабораторных – было недостоверным.

Через 3 мес терапии эффективность MMF оценивали у 13 детей. Двое пациентов выбыли из наблюдения по социальным причинам; у двоих других было зарегистрировано нарастание активности заболевания, что потребовало интенсификации терапии. По данным проведенного обследования активность суставного синдрома и лабораторных показателей (число болезненных, припухших, активных суставов; индекс боли; число суставов с нарушением функций; DAS28, СОЭ, уровень Тг и лейкоцитов) продолжала прогрессивно снижаться по сравнению с фоном и данными после 1-го месяца лечения ( $p < 0,05$ ). Было зарегистрировано достоверное повышение уровня Hb относительно фона и данных после 1-го мес терапии MMF ( $p < 0,05$ ).

На 6-м месяце наблюдения обследование прово-

дили у 13 больных. Было отмечено достоверное снижение клинико-лабораторных показателей активности (число суставов с экссудацией и нарушением функций, индекс экссудации, DAS28, СРБ) по сравнению с фоном и данными после 3 мес терапии ( $p < 0,05$ ). Достоверно уменьшились по отношению к исходным данным число болезненных и активных суставов, индекс боли, СОЭ, уровень лейкоцитов и тромбоцитов ( $p < 0,05$ ). Достоверно относительно исходных данных повысился уровень Hb ( $p < 0,05$ ).

После 9 мес лечения обследованы 12 детей. Один ребенок выбыл из наблюдения после 7 мес терапии по социальным причинам. Выраженность суставного синдрома и показателей лабораторной активности продолжала прогрессивно снижаться, что подтверждено снижением всех оцениваемых показателей достоверно по сравнению с результатами первичного обследования ( $p < 0,05$ ).

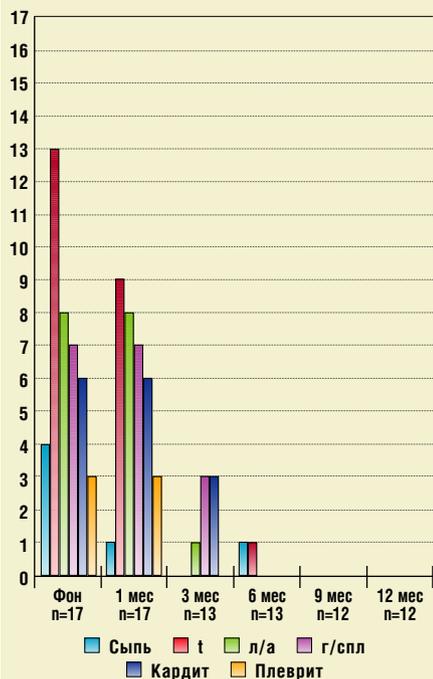
При обследовании через 12 мес от начала терапии показатели клинической и лабораторной активности сохраняли тенденцию к снижению, оставаясь достоверно ниже исходных ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, через 1 мес терапии MMF уменьшилась степень выраженности системных проявлений: у 3 детей купировалась сыпь, у 4 – лихорадка. К 3-му месяцу наблюдения 4 ребенка имели системные проявления в виде кардита, гепатоспленомегалии и лимфоаденопатии. Через 6 мес терапии лишь один ребенок имел системные проявления, обусловленные нарастанием степени активности заболевания и коррелировавшие с лабораторными показателями. На 9-м и 12-м месяцах наблюдения системных проявлений не регистрировали (*график 1*).

Терапия MMF не оказала значительного влияния на распределение пациентов по функциональным классам. Это обусловлено, с одной стороны, тем, что большинство пациентов (82,4%) не имело значимых функциональных нарушений (ФК I, ФК II), с другой стороны, для оценки динамики функциональных нарушений у больных с ФК III и ФК IV необходим более длительный период наблюдения.

Индивидуальную эффективность терапии MMF оценивали по критериям Европейской лиги против ревматизма (EULAR). Как видно на *графике 2*, после 1 мес терапии MMF у 3 пациентов был получен удовлетворительный ответ на лечение, у остальных 14 пациентов ответ на терапию не получен. К 3-му месяцу наблюдения 4 пациента, не имевшие ответа на терапию MMF, выбыли из исследования; хороший ответ на терапию продемонстрировали 3 ребенка; удовлетворительный – 3; не имели ответа 3 ребенка. Число пациентов с хорошим ответом на терапию MMF продолжало расти вплоть до 9-го месяца лечения. На 9-м и 12-м месяцах наблюдения хороший ответ продемонстрировали 10 пациентов. Как видно на графиче

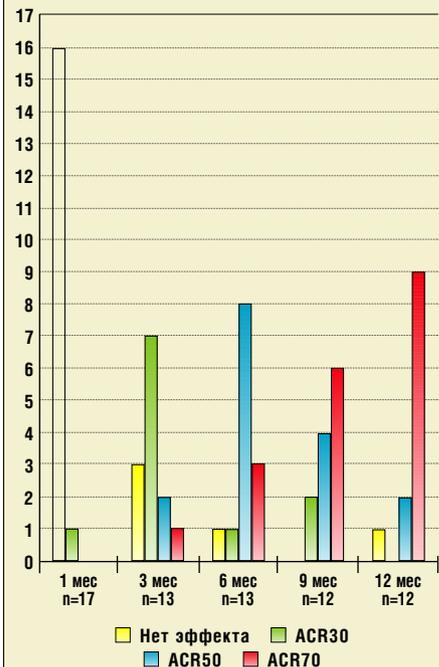
**График 1**  
Динамика системных проявлений у пациентов с системным вариантом ЮРА, получавших лечение MMF



**График 2**  
Эффективность MMF по критериям EULAR



**График 3**  
Эффективность терапии MMF по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR-pedi)



ке 2, у пациентки, выбывшей после 6-го месяца терапии, эффект на лечение MMF был удовлетворительным в течение первых 3 месяцев наблюдения. Через 12 месяцев терапии MMF 11 из 12 детей имели показателя DAS28 в пределах значений ремиссии.

Эффективность терапии MMF оценивали также по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR-pedi). Как видно на *графике 3*, через 1 месяц применения MMF практически никто из 16 пациентов не имел ответа на лечение, лишь у одного ребенка имело место 30%-ное улучшение. Через 3 мес лечения 2/3 пациентов ответили на терапию, при этом 30%-ное улучшение было зафиксировано у 7 детей, 50%-ное – у 2 и 70%-ное – у одного ребенка. К 6-му месяцу наблюдения был зарегистрирован один «неответчик» на терапию MMF, у остальных пациентов отмечено улучшение по критериям ACR-pedi: 30%-ное – у 7 больных, 50%-ное – у двоих, 70%-ное – у одного ребенка. Через 9 месяцев у всех детей был зарегистрирован ответ на лечение: 70%-ное улучшение – у 6 детей, 50%-ное – у 4, 30%-ное – у одного ребенка. При обработке данных на 12-м месяце наблюдения 70%-ное улучшение было зарегистрировано у 9 пациентов, 50%-ное – у 2 детей. Один ребенок не имел ответа на терапию.

Динамика дозы ГКС у больных с системным вариантом ЮРА на фоне терапии MMF представлена в *таблице 4*. В момент назначения MMF 15 больных по-

лучали глюкокортикостероиды. Динамика дозы ГКС за весь период наблюдения (12 мес) у больных системным вариантом ЮРА достоверна ( $p=0,000$ ). Снижение дозы ГКС имело место уже через 1 месяц от начала лечения Селлсептом, однако достоверные изменения были зафиксированы после 6 мес терапии и сохранялись весь последующий период наблюдения ( $p<0,05$ ).

Для нас представляла интерес разница в возможности снижения дозы ГКС в группах детей с ранним и поздним системным артритом. Исходно в подгруппе с поздним артритом средняя доза ГКС была достаточно высока ( $>0,5$  мг/кг/сут) –  $0,63\pm 0,21$  мг/кг/сут; в подгруппе с ранним системным артритом –  $1,11\pm 0,37$  мг/кг/сут. Снижение средней дозы ГКС у пациентов с ранним системным ЮРА было начато с момента назначения MMF, в течение всего периода наблюдения дозу ГКС прогрессивно снижали (*график 4*). В подгруппе с поздним артритом снижение дозы ГКС было начато после 1-го месяца лечения. С 3-го по 12-й месяц наблюдения динамика дозы ГКС в подгруппах с ранним и поздним артритом сопоставима. Однако к 12-му месяцу наблюдения преднизолон был отменен только одному ребенку в подгруппе с ранним системным артритом. У остальных пациентов обеих групп удалось достичь значительно снижения дозы ГКС.

На фоне терапии MMF мы не зарегистрировали побочных реакций ни у одного из пациентов.

График 4

Динамика средней дозы ГКС в подгруппах с ранним и поздним системным артритом



## Выводы

Полученные нами результаты подтверждают эффективность и безопасность ММФ в комбинированной терапии системного варианта ювенильного ревматоидного артрита.

## Литература

1. Новик Г.А., Абакумова Л.Н., Летенкова и др. Ювенильные артриты – опыт диагностики и лечения // Лечащий врач, 2008, № 4, с. 23–27.
2. Verstappen S.M.M., Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J., et al. Five-year follow-up of rheumatoid arthritis after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Reum* 2003; 49: 1797–807.
3. Donahue K.E., Gartlehner G., Jonas D.E., et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 2008; 148 Issue 2: 124–34.
4. Никушина И.П., Родионова С.П. Терапия рефрактерных вариантов ювенильного артрита // Педиатрия, 2006, т. 8, №2.
5. Bijlsma J.W.J., Boers M., Saag K.G. De Furst. Glucocorticoids in the treatment of early and later R.A., *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1033–7.
6. James R., O'Dell M.D. Therapeutic strategies for rheumatoid

arthritis. 2004; 350 (25): 2591–602.

7. Eugui E.M., Mirkovitch A., Allison A.C. Lymphocyte-selective antiproliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. *Immunol* 1991; 33 Issue 2: 175–83.
8. Sollinger H.W., Deierhoi M.K., Belzer F.O. et al. RS-61443 – a phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation* 1992; 53: 428–32.
9. Villarreal M.C., Hidalgo M., Jimeno A. Mycophenolate mofetil: An update. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45 (7): 521–32.
10. Sollinger H.W. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225–32.
11. Smith K.G., Walker R.G., Becker G.J., et al. Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 160–4.
12. Sollinger H.W. Update on preclinical and clinical experience with mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 1996; 28 (Suppl 1): 24. MedlineWeb of Science.
13. Dooley M.A., Cosio K.G., Nachman P.H., et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus-nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 833–9.
14. Garcia-Canton C., Toledo A., Palomar R., et al. Goodpasture's syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dialys Transplant*, 15 Issue 6: 920–2.
15. Strand V. Approaches to the management of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9:410–20. Medline.
16. Adu D., Cross J., Jayne DRW. Treatment of systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Lupus* 2001; 10: 203–8.
17. Chan T.M., Li F.K., Tang C.S.O., et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *New Engl J Med* 2000; 343 (16): 1156–62.
18. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F., et al. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001; 137 (7): 870.
19. Gordon M., Thomas A.G., Akobeng A.K. Mycophenolate mofetil for induction of remission in Crohn's disease. Published Online: 11 MAY 2011, DOI: 10.1002/14651858.CD009123.
20. Granito A., Muratori P., Ferri S., et al. Diagnosis and therapy of autoimmune hepatitis. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9 (7): 847–60.
21. Schiff M. Emerging treatments for rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1997; 102 (1A): 11S–15S CrossRefMedline.
22. Sakethoo L.A., Espinoza L. R. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med* 2008 Aug 11; 168 (15): 1718–9.
23. Schiff M., Beaulieu A., Scott D.L., Rashford M. Mycophenolate mofetil in the treatment of adults with advanced rheumatoid arthritis: three 24-week, randomized, double-blind, placebo or ciclosporin-controlled trials. *Clin Drug Investig* 2010; 30 (9): 613–24.